

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di ricerca in
SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-
TERAPEUTICHE AVANZATE

XXVI CICLO

Coordinatore: Prof. Andrea Renda



TESI DI DOTTORATO

**FATTORI PREDITTIVI DI INSUCCESSO DEL
BYPASS GASTRICO NEI PAZIENTI OBESI PER IL
TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2**

TUTOR

Prof. Bruno Amato

RELATORE

Dott. Domenico de Vito

Anno Accademico 2013/2014

INDICE

Introduzione:

Obesità.....pag. 4

Valutazione clinica dell'obesità.....pag. 9

Obesità e alterazioni metaboliche.....pag. 11

L'insulino-resistenza.....pag. 12

Ipertensione arteriosa e insulino-resistenza.....pag. 15

Sindrome metabolica.....pag. 15

La terapia chirurgica delle malattie metaboliche.....pag. 17

Ormoni intestinali.....pag. 20

Glp-1.....pag. 21

GIP.....pag. 22

PYY.....pag. 24

Grelina.....pag. 25

Interventi bariatrici.....pag. 26

Bendaggio gastrico regolabile.....pag. 28

Gastroplastica verticale.....pag. 30

Sleeve gastrectomy.....pag. 31

Diversione bilio-pancreatica.....pag. 35

Duodenal-switch.....pag. 38

Bypass gastrico.....pag. 39

Risultati delle procedure chirurgiche bariatriche sul diabete	pag. 43
L'intervento di bypass per la normalizzazione precoce dei valori glicemici	pag. 50
Scopo dello studio	pag. 55
Materiali e metodi	pag. 57
Metodologia statistica	pag. 60
Risultati	pag. 62
Discussione	pag. 70
Prospettive	pag. 76
Conclusioni	pag. 79
Bibliografia	pag. 81

INTRODUZIONE: OBESITA'

Il cospicuo incremento dell'obesità verificatosi negli ultimi decenni nei paesi industrializzati ha richiamato l'attenzione delle autorità sanitarie, dei mezzi di informazione e dell'opinione pubblica su tale disturbo che, oltre ad essere spesso accompagnato da elevata morbidità, ha un alto impatto sui tassi di mortalità. L'obesità comporta altissimi costi sociali e compromette la qualità di vita dell'individuo, tanto da poter essere considerata oggi uno dei maggiori problemi per la salute pubblica generale, è stato infatti coniato il termine "*globesità*" per meglio definire l'entità del problema. Fino ad ora per la diagnosi ed il trattamento dell'obesità ci si è basati su dati prettamente oggettivi, quali le condizioni fisiche, socio-economiche e culturali. In contrasto, numerosi studi hanno evidenziato l'importanza di indicatori soggettivi, quali la percezione di salute, la soddisfazione di vita, la qualità percepita delle relazioni sociali, gli obiettivi futuri(1).

Tali fattori influiscono notevolmente sulla percezione del benessere e della qualità di vita. Vari studi mostrano inoltre che il problema principale nel trattamento dell'obesità non è il calo ponderale, ma il suo mantenimento nel tempo.

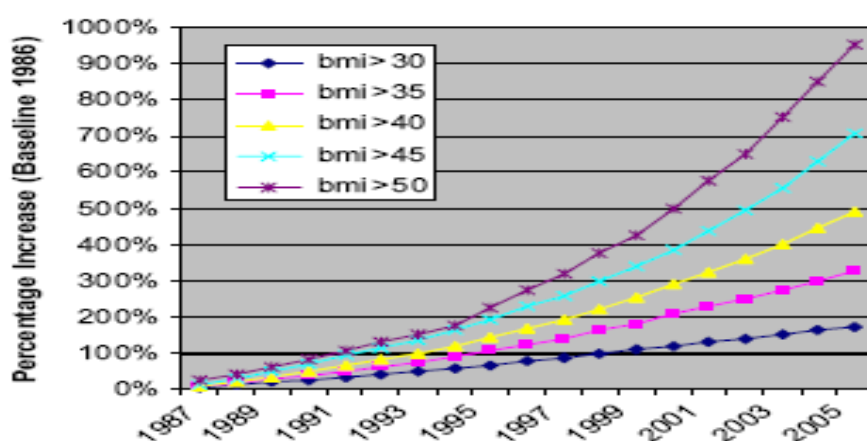
L'obesità è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "una condizione clinica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo

per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute”.

Le problematiche relative al fenomeno obesità hanno assunto, negli ultimi anni, crescente rilevanza sia in campo medico che in quello sociale ed economico (1, 2).

L'obesità è riconosciuta come una malattia ad andamento cronico e presenta gravi rischi per la salute, infatti rappresenta una delle patologie che maggiormente incide sulla spesa sanitaria di molti paesi (1, 2).

Attualmente in Italia gli obesi superano i quattro milioni e circa 16 milioni sono in sovrappeso (2).



Negli Stati Uniti d'America l'obesità è responsabile di 300.000 decessi l'anno: come causa di morte è seconda solo al fumo di sigaretta (2).

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un tale incremento del tasso di obesità tanto che questa patologia viene considerata da alcuni autori la malattia del secolo; la causa primaria di questo enorme aumento non è da ricercare solo in ambito genetico, ma anche nei cambiamenti ambientali e culturali della nostra società.

L'obesità è stata infatti definita come una condizione patologica ad eziologia multifattoriale, rimanendo comunque un argomento di difficile inquadramento (3,4). Esiste solo un esiguo numero di casi in cui l'obesità è riconducibile a un fattore patogenetico noto, identificato, e a volte trattabile. In quest'ultimo caso si parla in generale di obesità secondaria; mentre per l'obesità essenziale o primitiva sono state proposte, a partire da dati sperimentali, varie ipotesi patogenetiche che non si escludono a vicenda, ma che al contrario concorrono all'insorgere della patologia.

Per semplicità l'eziopatogenesi dell'*obesità essenziale* può ricondursi ai seguenti fattori:

- fattori genetici (familiarità);
- fattori ambientali;
- fattori nutrizionali (aumentato introito calorico, alto contenuto in grassi della dieta);
- abitudini di vita (ridotta attività fisica, vita sedentaria, cessazione del fumo);
- fattori sociali, culturali, etnici;
- fattori psicologici.

L'*obesità secondaria*, ovvero quelle forme in cui l'obesità è la conseguenza di un altro stato patologico, possono classificarsi in:

- forme sindromiche (sindrome di Prader-Willi, di Bardet-Biedl, di Cohen, di Carpenter ecc.);
- forme da disfunzione ipotalamica (neoplasie, cisti ecc.);

- forme endocrine secondarie (sindrome di Cushing, ipotiroidismo, sindrome dell'ovaio policistico, pseudoipoparatiroidismo, ipogonadismo, deficienza di GH, insulinoma, iperinsulinismo);

L'insorgere di questa patologia è stata favorita da comportamenti e stili di vita caratteristici che inducono all'inattività fisica e ad uno scorretto modo di alimentarsi. Ormai nella società del benessere il cibo non è utilizzato solo per finalità nutrizionali e di sostentamento, ma viene consumato anche per una serie di fattori psico-sociali, abitudini familiari, tradizioni culinarie, espressioni di status sociali, pubblicità dei mass-media, stati di solitudine, frustrazioni affettive o lavorative, scarico di emozioni, ecc (5). Inoltre, le progressive e continue evoluzioni della nostra società hanno determinato dei profondi cambiamenti degli stili e dei modelli alimentari: le occasioni di consumo di cibo sono aumentate e contemporaneamente c'è una maggiore tendenza ad assumere alimenti ipercalorici ad elevato tenore di grassi e zuccheri semplici soprattutto sotto forma di bevande ad alto contenuto calorico. L'altro fattore che ha assunto notevole rilevanza nell'insorgere di questa patologia è il ridotto dispendio energetico dovuto sia alla diminuzione di attività fisica (sport, attività ricreative ecc.) che alla riduzione di occasioni quotidiane di movimento spontaneo (salire le scale, camminare a piedi ecc.). Infatti l'obesità può essere definita come la risultante di un mancato bilancio, di uno squilibrio cronico, tra introito calorico e dispendio energetico nell'organismo umano (3). In questo modo viene avvalorata sempre più l'ipotesi che siano tre le principali cause che modulano il peso corporeo:

dieta, attività fisica e metabolismo, oltre all'influenza del proprio profilo genetico. Certo è che lo stile di vita sempre più sedentario e l'enorme disponibilità alimentare rendono difficile il controllo del peso corporeo, sia per i soggetti cosiddetti "predisposti", per motivi genetici o comportamentali, sia per coloro che non lo sono. L'incremento ponderale, dovuto ad un accumulo di adipe, sfocia inevitabilmente in sovrappeso o, a lungo termine, in obesità.

Lo stato di obesità incide fortemente sulla salute dell'individuo e, a prescindere da questo aspetto, sulla sua qualità di vita. La salute è compromessa dalle numerose complicanze che si associano a questa condizione clinica. Quelle osteoarticolari sono le più frequenti e quelle che maggiormente compromettono l'attività lavorativa del paziente. Allo stesso modo, nel paziente obeso, è aumentato il rischio cardiovascolare al quale concorrono la frequente presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemie e diabete. L'insufficienza respiratoria di tipo ostruttivo e la sindrome delle apnee notturne sono frequenti complicanze polmonari. Va infine tenuta presente l'aumentata incidenza di alcune neoplasie, in particolare della mammella, dell'endometrio e, probabilmente, del colon. Non è, quindi, difficile spiegarsi come anche la mortalità di questi pazienti sia aumentata, con un incremento più che lineare in rapporto all'entità del sovrappeso. Le limitazioni funzionali e quelle relative alla vita di relazione insieme alle ripercussioni psicologiche che si associano all'obesità compromettono notevolmente anche la qualità di vita di questo paziente.

VALUTAZIONE CLINICA DELL'OBESITÀ

Il peso corporeo, di per sé, non è una misura sufficiente a fornire una valutazione del grado di sovrappeso e di obesità.

L'indicatore attualmente più utilizzato nella valutazione clinica e nella classificazione di queste due condizioni è l'indice di massa corporea:

(BMI = Body Mass Index).

IL BMI è un valore numerico ottenuto dal rapporto del peso espresso in chilogrammi (Kg) e l'altezza espressa in metri (m) al quadrato:

$$\text{BMI} = \text{Kg/m}^2$$

Pur essendo correlato alla massa grassa di un soggetto, la sua capacità predittiva, non è estremamente elevata dato che è in grado di spiegare solo il 50-60% della variabilità della percentuale di grasso (6, 7, 8, 9).

L'importanza clinica del BMI risiede nella sua stretta associazione con il rischio di morbidità e mortalità (10), come mostrato nella figura 1.

Fig. 1 - Associazione tra BMI e mortalità



Numerosi studi epidemiologici hanno infatti dimostrato l'esistenza di una tendenza generale ad un aumento del rischio a partire da un BMI maggiore di 25. Nel 1985 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto i livelli discriminanti di BMI sulla base dei quali definire il normopeso, il sovrappeso e l'obesità. I rischi per la salute più bassi e la migliore aspettanza di vita corrispondono a valori di BMI compresi tra 18,5 e 25 (10).

Si parla di sovrappeso quando siamo di fronte a soggetto con un BMI inferiore a 30; si fa diagnosi di obesità per valori di BMI superiori a 30 (10, 11,). Si distinguono 3 sottoclassi di obesità come mostra la fig. 2.

Fig. 2 – Gradi di obesità

	BMI
OBESITA' DI 1 GRADO (lieve)	30-35
OBESITA' DI 2 GRADO (moderata)	35-40
OBESITA' DI 3 GRADO (grave)	> 40

In virtù della semplicità di misurazione, la circonferenza vita è considerata un utile parametro nella pratica clinica. È stato confermato che elevati livelli di rischio si configurano quando la circonferenza vita è maggiore di 102 cm nei maschi e maggiore di 88 cm nelle femmine (11,12, 13).

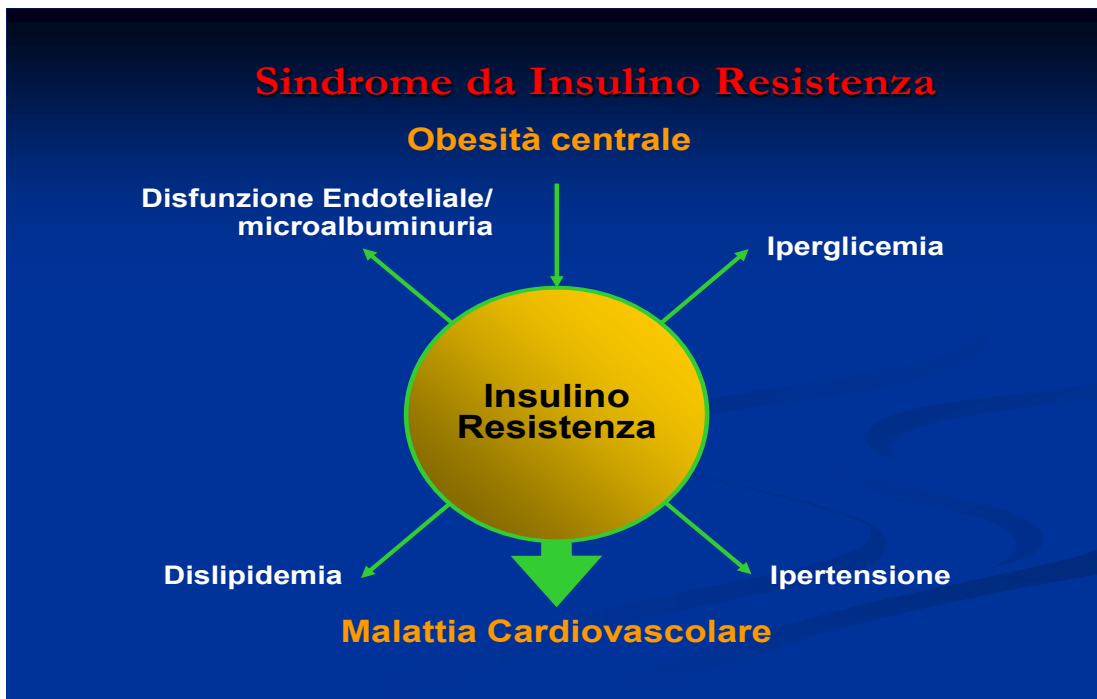
Oltre alla rilevazione dei principali dati antropometrici (peso, altezza, BMI, circonferenza vita), una valutazione obiettiva del paziente obeso prevede anche la misurazione della composizione corporea. Essa può essere stabilita con maggiore precisione con indagini strumentali specifiche.

OBESITÀ E ALTERAZIONI METABOLICHE

L'interesse del mondo scientifico e delle istituzioni deputate al controllo della salute pubblica per il fenomeno dell'obesità deriva principalmente dal fatto che questa condizione si accompagna ad un elevato rischio di morbidità e mortalità. Indipendentemente dal grado di obesità, definito mediante il calcolo dell'indice di massa corporea (BMI), la distribuzione del tessuto adiposo ha un significato clinico rilevante. L'accumulo preferenziale dell'adipe nella parte superiore del corpo e nei distretti viscerali, definito di tipo centrale o *androide*, risulta più temibile sotto il profilo metabolico (rispetto al tipo *ginoide*), in quanto si associa ad un aumentato rischio di sviluppare diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa e malattia cardiovascolare.(14)

L'associazione tra obesità e diabete mellito di tipo 2 è stata riconosciuta molto tempo fa. Il principale fattore che collega le due condizioni è rappresentato dall'insulino-resistenza, vale a dire la ridotta capacità dei tessuti periferici di utilizzare il glucosio sotto lo stimolo dell'insulina. L'insulino-resistenza si sviluppa in seguito all'aumento dei depositi di grasso, soprattutto a livello viscerale(15).

In aggiunta, il soggetto obeso con distribuzione viscerale dell'adipe presenta una costellazione di anomalie che si associano all'insulino-resistenza e definiscono la *sindrome metabolica*.



L'insulino-resistenza

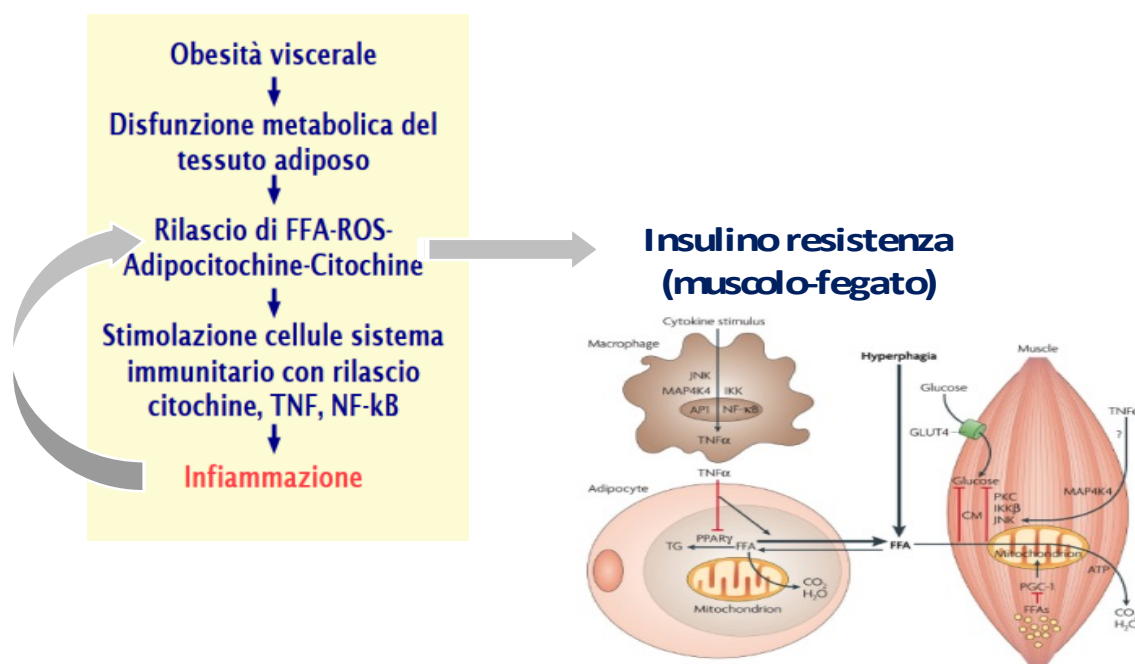
L'insulino-resistenza è una condizione in cui normali quantità di insulina non sono in grado di mantenere normali concentrazioni ematiche di glucosio per una ridotta risposta da parte del muscolo (ridotta captazione del glucosio), del fegato (mancata inibizione della neoglucogenesi) e della cellula adiposa (ridotta captazione del glucosio e mancata inibizione della lipolisi). Inizialmente la glicemia viene mantenuta entro i limiti della norma grazie ad un incremento della secrezione di insulina; allorché questo meccanismo compensatorio viene meno per un esaurimento funzionale della beta cellula pancreatica, in parte dovuto alla riduzione della massa cellulare, si sviluppa il diabete mellito. L'incremento della prevalenza dell'obesità che si è verificato negli anni si accompagna ad un aumento parallelo della prevalenza dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica. L'eccesso di acidi grassi liberi circolanti di derivazione adipocitaria che si riscontra

nell'obesità, unitamente alle modificazioni della secrezione di adipocitochine, sono ritenuti i meccanismi principali nella patogenesi dell'insulino-resistenza.(16)

Il tessuto adiposo caratterizzato da una cellula adiposa ipertrofica, con accumulo eccessivo di trigliceridi, comporta un'accelerata lipolisi; la conseguente dismissione di acidi grassi liberi nel circolo ematico è causa di insulino-resistenza che, a sua volta, favorisce ulteriormente la lipolisi in un circolo vizioso. I depositi di grasso viscerale possiedono un'attività lipolitica maggiore rispetto al sottocutaneo, in quanto più sensibili alle catecolamine. In questo modo il contributo del grasso omentale al flusso di acidi grassi liberi e all'insorgenza dell'insulino-resistenza è maggiore rispetto a quello del grasso sottocutaneo. Un contributo aggiuntivo da parte del tessuto adiposo viscerale è rappresentato dalla produzione di adipocitochine pro-infiammatorie che con meccanismo autocrino-paracrino contribuiscono all'insulino-resistenza del tessuto adiposo e con meccanismo endocrino inducono insulino-resistenza a livello del fegato e del muscolo scheletrico.

Nel fegato, l'aumentato afflusso di acidi grassi liberi altera l'azione epatica dell'insulina, aumenta l'efflusso di glucosio e la sintesi di citochine infiammatorie. In tali condizioni si verifica un aumento della sintesi e della deposizione di trigliceridi, il cui eccesso viene immesso in circolo sotto forma di Very Low Density Lipoprotein (VLDL): la dislipidemia che si osserva in condizioni di insulino-resistenza è una diretta conseguenza di questo fenomeno. L'ipertrigliceridemia è tipicamente associata ad una

riduzione del colesterolo-HDL (High Density Lipoprotein): ciò è in parte dovuto al trasferimento del colesterolo esterificato dalle lipoproteine ricche di trigliceridi al colesterolo-HDL. Ne risultano particelle di colesterolo più piccole, più facilmente degradabili dalle lipasi epatiche e più rapidamente eliminabili dal rene. Oltre agli effetti sul metabolismo delle lipoproteine, l'insulino-resistenza determina a livello epatico un aumento della sintesi delle citochine pro-infiammatorie e un maggior efflusso di glucosio. Il corrispettivo clinico dell'eccessivo deposito di trigliceridi a livello epatico è rappresentato dall'epatopatia steatosi non alcolica che costituisce una componente caratterizzante dell'obesità viscerale e dell'insulino-resistenza. Nel muscolo scheletrico l'aumento degli acidi grassi liberi circolanti inibisce il trasporto del glucosio insulino-mediato. Nello stesso tempo si verifica un accumulo di trigliceridi all'interno delle miocellule, che risulta direttamente correlato all'entità dell'insulino-resistenza.



Ipertensione arteriosa ed insulino-resistenza

La relazione tra ipertensione arteriosa e insulino-resistenza è ben definita e coinvolge molteplici meccanismi fisiopatogenetici. In condizioni di insulino-resistenza viene meno l'azione vasodilatante dell'insulina ma si mantiene l'effetto facilitante sul riassorbimento del sodio a livello renale. In aggiunta, gli acidi grassi liberi sono in grado di indurre vasocostrizione in maniera diretta. Un ulteriore contributo alla genesi dell'ipertensione arteriosa è dato dalla *resistina*, dalla *leptina* e dall'*angiotensinogeno* prodotti in eccesso dal tessuto adiposo dell'obeso.

Sindrome Metabolica

Si intende un insieme di fattori di rischio metabolici che aumentano la possibilità di sviluppare malattie cardiovascolari.

Viene diagnosticata quando sono presenti i seguenti fattori di rischio:

Definizione del NCEP (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAMM)

Almeno tre dei fattori riportati di seguito:

- Glicemia a digiuno > 110 mg/dl
- Obesità addominale (di tipo androide) e/o viscerale: giro di vita > 102 cm (M) o > 88 cm (F)
- Trigliceridemia > 150 mg/dl
- Colesterolo HDL < 40 mg/dl
- Ipertensione arteriosa > 130/85 mmHg o trattamento farmacologico

Definizione modificata dell' OMS

- Glicemia a digiuno > 110 mg/dl

e almeno due dei tre fattori riportati qui di seguito:

- Obesità addominale (rapporto vita-fianchi > 0,90) o BMI > 30 (definizione 1), o giro di vita > 94 cm
- Dislipidemia: trigliceridemia > 150 mg/dl o colesterolo HDL < 35 mg/dl
- Ipertensione arteriosa > 140/90 mmHg o trattamento farmacologico

LA TERAPIA CHIRURGICA DELLE MALATTIE METABOLICHE

Benché l'obesità non sia assolutamente una malattia del metabolismo, comporta, indubbiamente, una serie di gravi alterazioni metaboliche, cause potenziali di elevate morbilità e mortalità. In questo senso, già la sola chirurgia dell'obesità potrebbe essere ritenuta o definita una sorta di chirurgia metabolica ante litteram.

Dalla pratica clinica della chirurgia bariatrica si evinceva come nei pazienti diabetici obesi si osservasse, con frequenza mediamente notevole, un miglioramento, se non la scomparsa, del diabete, con una sospensione o una notevole riduzione della necessità del relativo trattamento farmacologico. Tale risoluzione è stata osservata intorno al 48% dei casi trattati con bendaggio gastrico regolabile, al 70% dei casi trattati con gastroplastica verticale, all'84% dei casi trattati con bypass gastrico ed al 99% dei casi trattati con diversione biliopancreatica. (17)

La variabilità di questi dati e l'osservazione comune che il diabete migliorava o scompariva in alcuni interventi precocemente, anche a prescindere dal calo ponderale, hanno indotto a pensare che tale effetto non poteva essere semplicemente una conseguenza della riduzione ponderale e che, evidentemente, vi dovevano essere delle azioni e dei meccanismi specifici (esclusione del duodeno dal transito alimentare, variazioni nella produzione di ormoni gastrointestinali, ecc.). In tal senso gli

studi condotti hanno messo in evidenza che i migliori risultati sono indotti dal bypass gastrico e, dalla diversione biliopancreatica. Quest'ultima, poi, è anche l'unica specificamente attiva su tutte le altre componenti della sindrome metabolica.

Come, ad esempio, la risoluzione completa della ipercolesterolemia e della ipertrigliceridemia; risoluzione, nella maggior parte dei casi, dell'ipertensione arteriosa.

A questi interventi con specifiche azioni metaboliche andrebbe, quindi, più propriamente riservata la definizione di ***chirurgia metabolica***.

Alla chirurgia bariatrica, con la più specifica accezione di chirurgia "metabolica", nel corso di questi ultimi mesi, è stata posta una particolare attenzione da parte di tutto il mondo scientifico.

Una prima conferenza sulla terapia chirurgica metabolica, ed in particolare sulla chirurgia bariatrica e diabete fu tenuta a Strasburgo nel giugno del 2006 ed una seconda, con maggiore risonanza e maggiore partecipazione di studiosi dell'argomento, a Boston, nell'ottobre dello stesso anno. Esse servirono per preparare un evento epocale che si svolse nel marzo del 2007 a Roma: il "Diabetes Surgery Summit" (DSS). Questo evento fu patrocinato da venti maggiori società scientifiche mondiali, interessate al diabete ed alla chirurgia ed all'obesità. In quella occasione fu fatta una affermazione di principio, universalmente condivisa: *"la chirurgia gastrointestinale per la terapia del diabete nei pazienti con B.M.I. inferiore a 35 Kg/m² è da*

considerare una priorità di ricerca". È superfluo ricordare che al di sopra di 35 Kg/m² dovrebbe essere, ormai, un concetto assolutamente consolidato.

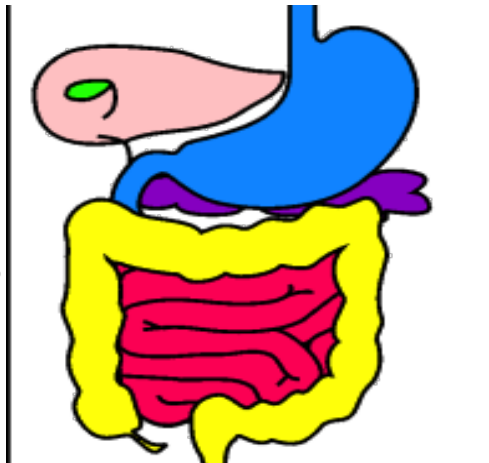
La chirurgia bariatrica italiana già nel 2005 ha pubblicato lavori del Prof. Scopinaro, in cui venivano messi in evidenza gli effetti specifici della diversione biliopancreatica sulle maggiori componenti della sindrome metabolica. In questa lunga esperienza, oggetto della pubblicazione, furono trattati anche sette diabetici "magri", al di sotto di 35 Kg/m² di B.M.I. Tutti, anche a distanza di 18 anni dall'intervento, non assumono farmaci.

Va sottolineato, comunque, che anche in questo caso specifico l'applicazione della chirurgia "bariatrica" al di sotto dei limiti di B.M.I. indicati dalle linee guida (35 Kg/m² nel paziente diabetico) viene eseguita solo nell'ambito di trial controllati di ricerca.

ORMONI INTESTINALI

Regolazione a feedback Asse enterico

CCK
GLP-1
PYY
Enterostatin
Oxyntomodulin
Bombesin /GRP



La chirurgia bariatrica ha dimostrato, con la riduzione del peso corporeo, di poter ottenere eccellenti risultati sulla remissione del diabete (17); poiché alcuni interventi ottengono risultati molto precoci, indipendentemente dal calo del peso, le ricerche si sono orientate sulle loro azioni specifiche sugli entero-ormoni.

Sono note da tanti anni le connessioni tra regolazione dell'omeostasi del glucosio e del metabolismo energetico e i peptidi intestinali, sia per l'effetto che essi hanno sulla secrezione di insulina che per la loro influenza sull'appetito e quindi sull'introduzione di cibo. L'asse entero-insulare (18) e quello entero-cerebrale sono sempre più studiati per le loro implicazioni su

obesità e diabete, focalizzandosi, al di là delle componenti neurali (es. ipotalamo e nervo vago), proprio sugli ormoni intestinali, che costituiscono il complesso gastro-intestinale-pancreatico, sempre più considerato un vero e proprio organo endocrino.(19)

I seguenti ormoni sono tra i più studiati, anche per le possibilità terapeutiche del diabete (20) e per le evidenze delle loro variazioni osservate negli studi sui pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (20).

Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)

Derivato dal processo proteolitico del pro-glucagone nell'intestino, si ritiene che tale ormone, a causa del suo effetto insulino-tropico glucosio-dipendente, agisca soprattutto come "incretina", vale a dire che sia in grado di aumentare la secrezione di insulina dopo assunzione di glucosio per via orale o ingestione di un pasto (21). Lo stimolo principale alla sua secrezione da parte delle cellule intestinali è un pasto ricco di grassi e carboidrati. Per quanto riguarda gli zuccheri semplici il glucosio stimola più del fruttosio.

Il GLP-1, identificato nel 1985, è secreto dalle cellule L, cellule endocrine presenti in tutto l'intestino, tenue e crasso. Si ritiene che le cellule L siano distribuite soprattutto nell'intestino distale, in contrapposizione alle cellule K che secernono il Gastric Inhibitory Polipeptide (GIP), l'altra importante incretina, presente soprattutto nel duodeno e nel digiuno.

In realtà sembra, invece, che vi sia una diffusa localizzazione comune dei 2 tipi di cellule, con simultanea secrezione di entrambe le incretine (22).

Nell'ambito del controllo della omeostasi del metabolismo del glucosio, altri effetti importanti del GLP-1 sono quelli di ridurre la secrezione del glucagone, forse attraverso una influenza sulla somatostatina, e di rallentare lo svuotamento gastrico, agendo sulla contrattilità antro-pilorica-duodenale e del fondo gastrico. Inoltre il GLP-1 riduce la produzione dell'acido gastrico; così il suo possibile effetto nel ridurre l'appetito e l'ingestione di cibo (recettori a livello del sistema nervoso centrale e senso di pienezza gastrica) rende il GLP-1 un potenziale agente nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità (23). È da sottolineare che la riduzione dei livelli di glucosio dopo un pasto riconosce come importante meccanismo proprio la riduzione dello svuotamento gastrico. Inoltre, è stato identificato il GLP-2 che avrebbe solo effetti trofici sulle cellule beta.

Per quanto riguarda il suo utilizzo legato all'effetto anti-diabetogeno, sono in uso farmaci che, per bloccare la rapida degradazione del GLP-1 in vivo, agiscono aumentando la sua emivita (analoghi del GLP-1) o inibendo la sua degradazione, agendo come inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV).

Gastric Inhibitory Peptide o Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP)

Il primo ormone intestinale ad agire come incretina è stato identificato negli anni '70 nella frazione ricca di colecistochinina dall'estratto di mucosa duodenale. Già dall'inizio del 1900 si era scoperto l'effetto anti-diabetogeno dell'estratto di tale mucosa. Chiamato GIP per la sua attività inibitoria sulla

secrezione acida gastrica, nel 1976, pur lasciando l'acronimo GIP, si è preferito sottolineare la sua più importante funzione fisiologica, cioè quella di stimolare la secrezione insulinica glucosio-dipendente.

Sintetizzato nel duodeno e nel digiuno prossimale (cellule K), viene secreto in relazione a fattori come i diversi costituenti del pasto e lo stato fisiologico e patologico del soggetto (età, diabete, obesità).

È considerata la principale incretina dell'asse entero-insulare. Nei soggetti normali il GIP ed il GPL-1 contribuiscono in misura equivalente all'effetto incretinico (24). L'asse entero-insulare iperattivo gioca un ruolo nella patogenesi del diabete e dell'obesità (22).

Oltre a stimolare la secrezione insulinica, il GIP amplifica gli effetti dell'insulina negli organi bersaglio. Nel tessuto adiposo stimola la sintesi degli acidi grassi e aumenta l'incorporazione degli acidi grassi nei trigliceridi, aumenta l'affinità per il recettore dell'insulina ed aumenta il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina. Non è chiaro se gli effetti sugli adipociti siano diretti o mediati. Il GIP comunque sembra essere un perfetto agente anabolico.

Le principali differenze tra GIP e GLP-1 nel controllo dell'omeostasi del glucosio sono:

- nel diabete mellito di tipo 2 l'attività insulino-tropica del GIP è diminuita, con il risultato che l'effetto incretinico è nettamente ridotto nei pazienti diabetici. Si ipotizza una ridotta espressione del recettore

- per il GIP sulle cellule beta. Il ridotto effetto può essere primario, su base genetica, o secondario;
- il GIP, a differenza del GLP-1, non ha effetti sul glucagone nei pazienti diabetici o nelle condizioni di iperglicemia mentre nelle condizioni di normoglicemia e nella cirrosi, stimola la secrezione di glucagone;
 - in condizioni normali e a dosi fisiologiche, il GIP non influenza la secrezione acida gastrica, almeno nell'uomo;
 - il GIP mostra un ruolo meno netto del GLP-1 nel controllo dell'apoptosi, rigenerazione e neogenesi delle cellule beta pancreatiche.

Peptide YY (PYY)

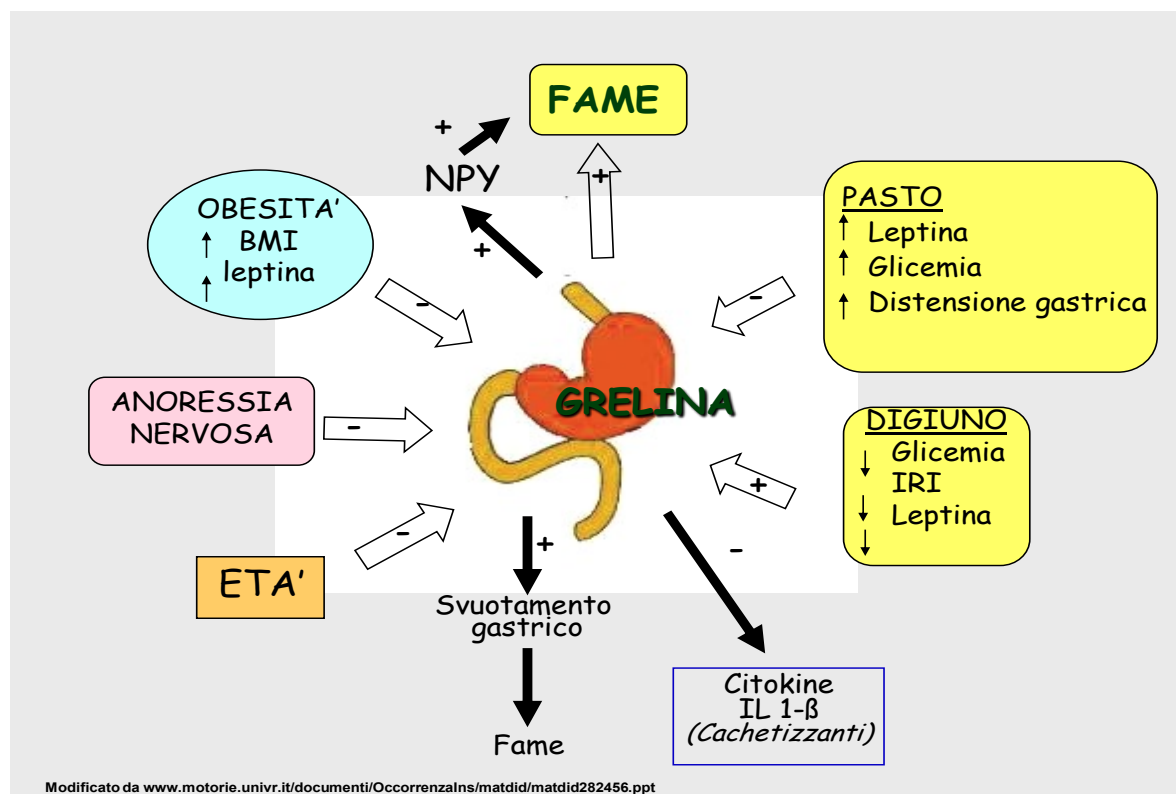
È una proteina rilasciata dalle cellule L dell'ileo distale, ma anche del colon e del retto e di una piccola parte dell'ileo prossimale in seguito all'introduzione del cibo; la sua azione determina una riduzione della secrezione acida gastrica ed un ritardato svuotamento gastrico e si considera che contribuisca al fenomeno del cosiddetto "freno ileale" (in conseguenza dell'arrivo del cibo, rallenta lo svuotamento gastrico e la motilità dell'intestino prossimale)(25). I risultati dopo chirurgia ricalcano quanto già osservato per il GLP-1: in tutti gli studi su procedure di by-pass gastrico si è osservato un significativo aumento dei valori basali ed un forte incremento post-prandiale; soprattutto in tali aumenti sono stati osservati

quanto più ileo viene rapidamente ed energicamente stimolato dal passaggio del cibo (26).

Grelina

È sintetizzata soprattutto nello stomaco. Agisce attraverso i recettori dell'ormone somatotropo (Growth Hormone- GH), aumentando l'introduzione di cibo negli animali e nell'uomo.

I livelli sierici sono inversamente correlati al peso corporeo, aumentano con il digiuno e decrescono ampiamente durante un pasto. L'introito calorico sembra essere il primo meccanismo regolatore dei livelli plasmatici della grelina, che, benché negli obesi siano spesso inferiori alla norma, si ipotizza che comunque abbiano un ruolo nel diminuire l'introito di cibo.



INTERVENTI BARIATRICI

Gli interventi chirurgici per obesità si dividono in restrittivi, in cui la perdita di peso è determinata da un obbligato minor introito alimentare e calorico attraverso la riduzione significativa della capacità volumetrica dello stomaco tale da indurre un senso di sazietà precoce, malassorbitivi, in cui la perdita di peso è determinata inducendo un malassorbimento per i carboidrati ed i grassi contenuti negli alimenti, e misti.

Gli *interventi restrittivi* sono rappresentati da:

- Bendaggio gastrico
- Gastroplastica verticale
- Sleeve gastrectomy

Gli *interventi malassorbitivi* sono rappresentati da:

- Deviazione biliopancreatica secondo Scopinaro
- Duodenal switch

Il bypass gastrico su ansa ad Y secondo Roux è considerato un *intervento di tipo "misto"*.

Non c'è un chiaro consenso su quale sia il miglior intervento in chirurgia bariatrica. La scelta dell'intervento andrebbe personalizzata per ogni singolo paziente in funzione del BMI, della possibilità di eseguire successivamente stretti ed accurati follow-up e delle eventuali co-patologie presenti.

Indicazioni e controindicazioni generali della chirurgia bariatrica

Le indicazioni generali alla terapia chirurgica dell'obesità sono state codificate già nel 1991 da un panel di esperti riunito sotto l'egida dei National Institutes of Health (27) e possono essere così schematizzate:

- BMI > 40 kg/m²
- BMI > 35 kg/m² in presenza di comorbidità
- Età compresa tra 18 e 60 anni;
- Obesità di durata superiore ai 5 anni;
- Dimostrato fallimento di precedenti tentativi di perdere peso e/o di mantenere la perdita di peso con tecniche non chirurgiche;
- Piena disponibilità ad un prolungato follow-up postoperatorio.

Le condizioni di comorbidità che possono costituire giustificazione a porre indicazione a terapia chirurgica anche per pazienti con BMI compreso tra 35 e 40 kg/m² non sono specificate in dettaglio nel documento del 1991, ma vanno ricercate all'interno di quei fattori clinici che contribuiscono significativamente alla morbidità e alla mortalità del paziente obeso e che siano suscettibili di miglioramento con la riduzione del peso corporeo (diabete mellito tipo 2, iperlipidemia, ipertensione arteriosa, apnee notturne ostruttive nel sonno).

Le condizioni controindicanti l'approccio chirurgico sono viceversa le seguenti (27):

- Obesità secondaria a causa endocrina suscettibile di trattamento specifico;
- Rischio anestesilogico molto alto;
- Presenza di patologie non correlate all'obesità che riducano la aspettanza di vita;
- Malattie psichiatriche severe;
- Abuso di alcol o di droghe;
- Bulimia nervosa.

Per quanto riguarda il rischio anestesilogico, va ricordato, che spesso risulta elevato proprio per la presenza di patologie indotte dall'obesità stessa, come ad esempio nei pazienti con grave obesità viscerale e disfunzione respiratoria.

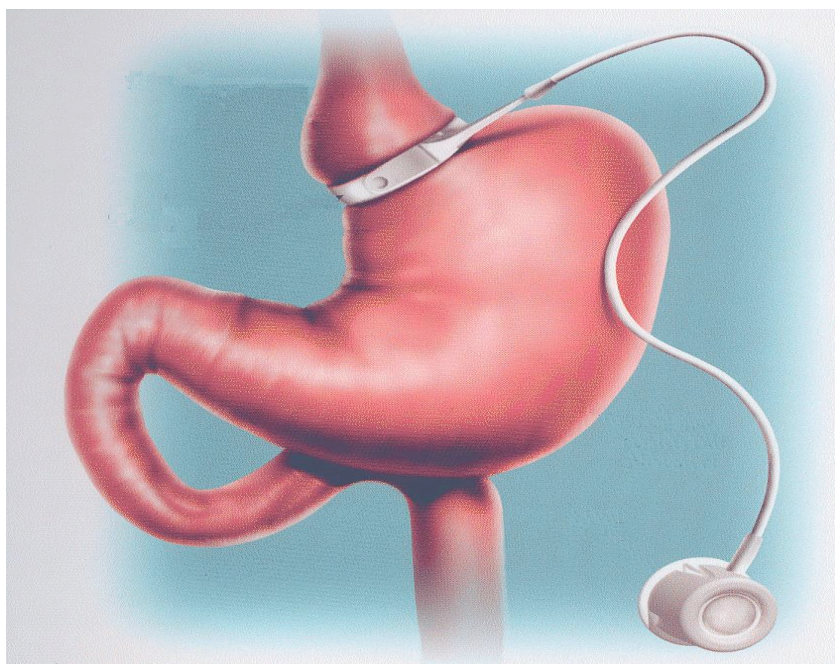
In tali casi, un sostanziale miglioramento delle condizioni cliniche può essere ottenuto con un calo ponderale pre-operatorio anche modesto, consentendo quindi l'operabilità (28).

Bendaggio gastrico regolabile

Il bendaggio gastrico regolabile consiste in una protesi di silicone posizionata intorno allo stomaco creando, così, una tasca prossimale di circa 20-30 ml, capace di distendersi fino a contenere volumi massimali di 250 ml circa.

Tale procedura viene eseguita per via laparoscopica ed è completamente reversibile (LAGB). L'indicazione principale al bendaggio gastrico è data da

un BMI >35, presenza di co-patologie, pazienti più giovani. I risultati sono discreti; la revisione della letteratura evidenzia una %EWL(Excess Weight Loss-percentuale di perdita di peso) media a 1 e 4,5 anni di 41,1% e 55,4%, rispettivamente, con una riduzione del BMI di circa 10 unità a 1 anno e 13 unità a 4,5 anni (29). Le complicanze intra-operatorie sono soprattutto legate a lesioni viscerali ed emorragia; le complicanze post-operatorie sono rappresentate da dilatazione esofagea, reflusso gastro-esofageo, erosione della parete gastrica fino alla migrazione intra-gastrica del bendaggio, dilatazione della pouch gastrica, slippage, disconnessione, rotazione ed infezione del porth-a-cat. Le complicanze del bendaggio gastrico regolabile incidono nell'insieme in circa l'8% dei casi (29).



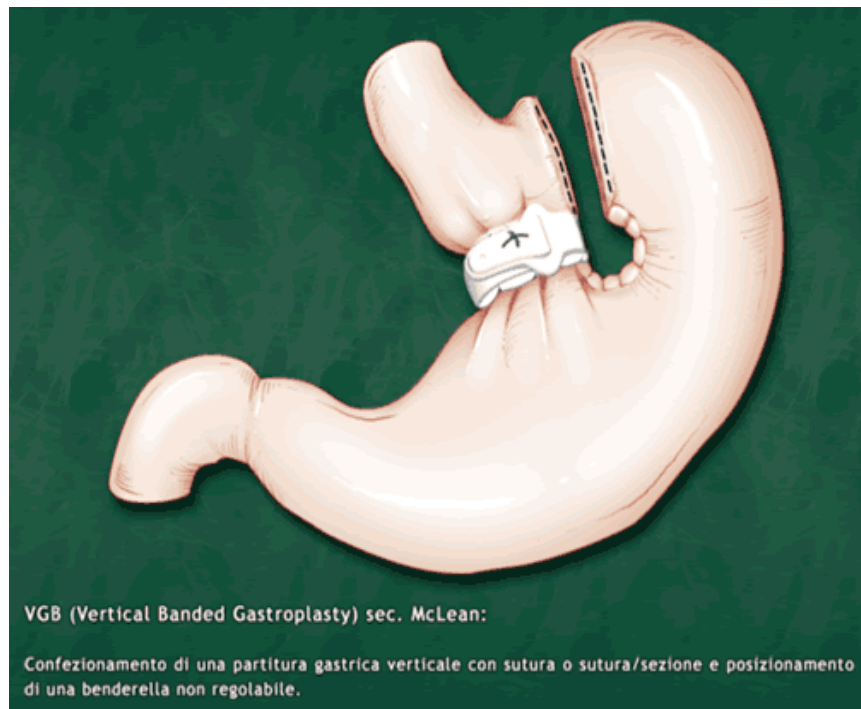
Gastroplastica verticale

A lungo eseguita già negli anni '80 per via laparotomia secondo la tecnica descritta da Mason, la gastroplastica verticale si è diffusa ancor di più negli anni '90 grazie alla laparoscopia ed ai soddisfacenti risultati, peraltro significativamente migliori del bendaggio gastrico. La tecnica laparoscopica è quella descritta da MacLean. Consiste nel creare lungo la piccola curvatura gastrica a 6 cm dallo iato una tasca separata dal fondo gastrico stesso, e nel posizionare al termine della tasca una bandelletta di polipropilene o silicone che funge da neupiloro (pseudopiloro).

Le possibili complicanze intra-operatorie sono lesioni viscerali o sanguinamenti. Le possibili complicanze post-operatorie sono la stenosi dello pseudopiloro, la fistola gastro-gastrica da deiscenza della linea di sutura meccanica (nella tecnica secondo Mason), la fistola gastrica (nella tecnica secondo McLean), il reflusso gastro-esofageo con vomito, la dilatazione della pouch, il diverticolo sottocardiale, la migrazione e/o l'erosione della bandelletta. Esse incorrono nell'ordine del 2,5-14% nella Mason, e nel 1,6-7,6% dei casi nel McLean.

I risultati della gastroplastica verticale laparoscopica sono soddisfacenti. Nella letteratura presa in considerazione è descritta una mortalità operatoria nulla, degenza postoperatoria media di 5 giorni, un indice di conversione in laparotomia di 1%, un tasso di complicanze precoci di 5,1%, un tasso di complicanze tardive (follow-up da 1 a 5 anni) di 6,3% e, per quanto riguarda la perdita di peso, un %EWL medio a 4 anni di 61,1%. Ma altresì

evidenziata una percentuale di recupero del peso dopo 5 anni dall'intervento del 56% dei casi.



Sleeve Gastrectomy

La Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG), è un intervento di tipo “gastrorestrittivo”. Il suo scopo è quello di far raggiungere al paziente un precoce e duraturo senso di sazietà, inducendolo così ad assumere meno quantità di cibo con la conseguenza del calo ponderale.

Può essere considerata l'evoluzione delle gastroplastiche (sec. Mason, sec. McLean), in quanto non comporta l'impianto di nessun tipo di materiale, non comporta la spiacevole sensazione di dolore alla bocca dello stomaco dopo il pasto che induce sovente il paziente operato di gastroplastica a vomitare. Quindi si intende un intervento di gastrectomia parziale: lo stomaco viene diviso in due parti verticalmente, viene asportata la parte sinistra dello

stomaco poichè rimarrebbe esclusa dal transito digestivo, la parte di stomaco rimanente "tubo gastrico" avrà le stesse naturali funzioni di prima dell'intervento. Non esiste neostoma, la digestione avviene in modo naturale come prima dell'intervento, la valvola che contiene il cibo all'interno di questa "tasca gastrica" più simile ad un "tubo" rimane il piloro. Durante l'alimentazione il cibo entra nello stomaco e lo riempie per impilamento, il cibo rimane trattenuto all'interno dello stomaco dal piloro e una volta digerito viene rilasciato nel duodeno. Il "tubo gastrico" ha una capacità di circa 100/150 ml. Il calo ponderale nei pazienti operati di Sleeve Gastrectomy è più lento e graduale rispetto al calo nei pazienti operati di gastroplastica, come per le gastroplastiche è necessaria la "compliance" del paziente affinché questa nuova metodica chirurgica porti i risultati sperati. Uno studio su 100 pazienti conferma che la perdita media di peso è del 60 % dell'eccesso di peso. La Sleeve Gastrectomy è una metodica chirurgica che può essere associata ad un secondo intervento di chirurgia bariatrica, viene considerata una "prima fase" di intervento per i grandi obesi (BMI superiore a 50). La perdita di peso avviene nei primi 18 mesi dall'intervento, molti pazienti risolvono il problema obesità rientrando in una fascia di sovrappeso e più raramente di normopeso, per i pazienti che non riescono a uscire dall'obesità con questo intervento inizia la "seconda fase", la possibilità di associare un intervento di malassorbimento come la Deviazione Bilio-pancreatica sec. Scopino o sec. Marceau, in questi casi viene calibrata una quota di malassorbimento da parte dell'intestino necessaria per ridurre

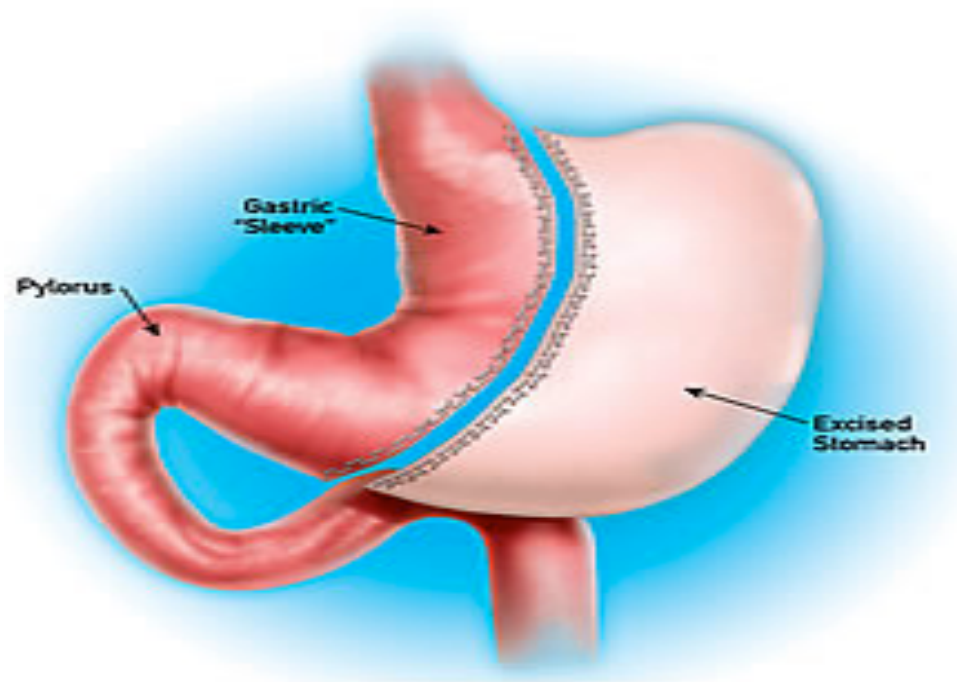
ulteriormente il peso; la quota di malassorbimento è nettamente inferiore rispetto alla quota necessaria ad un paziente operato di Diversione che senza restrizione gastrica assume quantità libere di cibo, ne consegue una ridotta incidenza delle complicanze date dal forte malassorbimento (scariche diarroiche, gravi carenze vitaminiche, gravi squilibri elettrolitici, anemia, insufficienza epatica, insufficienza renale, ecc.) si ha quindi un intervento di malassorbimento cosiddetto "light".

La sleeve gastrectomy inoltre viene impiegata come soluzione nei numerosi casi di recidività delle diversioni con resezione gastrica, spesso infatti accade che il paziente a distanza di tempo riprenda peso a causa della dilatazione della parte di stomaco rimasto dopo l'intervento di diversione, essendo pazienti che assumono cibo in quantità libera spesso non sono in grado di controllare la fame derivante dall'aumento della capacità dello stomaco ed è necessario reintervenire chirurgicamente per ridurre tale dilatazione allo scopo di preservare la perdita di peso raggiunta con la diversione.

Quindi, i vantaggi di questa metodica sono:

- tecnicamente semplice;
- possibile esecuzione in laparoscopia;
- calo ponderale buono anche a distanza;
- bassa incidenza di complicanze;
- intervento che rispetta la fisiologia dell'apparato digerente.

Mentre, lo svantaggio maggiore di questa metodica consiste nella richiesta di elevata “compliance” da parte del paziente;



Diversione bilio-pancreatica

Si tratta di un intervento malassorbitivo. L'intervento consiste in una gastroresezione parziale mantenendo una tasca gastrica di circa 250-500 cc. (a seconda dei soggetti) e in una deviazione interna del piccolo intestino che permette l'incontro tra gli alimenti e le secrezioni biliare e pancreatica negli ultimi 50-70 cm. di ileo prima della valvola ileo-cecale (malassorbimento selettivo per amidi e grassi). La maggior parte dei carboidrati, dei grassi e delle proteine ingeriti, non entrando in contatto con le secrezioni biliari e pancreatiche se non nell'ultima porzione dell'ileo, transitano attraverso l'intestino in maniera inalterata. La bile, infatti, è necessaria a digerire i grassi ed in parte i carboidrati; questi alimenti, principali responsabili del sovrappeso, vengono quindi assimilati in misura ridotta, mentre liquidi, zuccheri, proteine sono assimilate normalmente. Nel tratto di intestino escluso dalle secrezioni bilio-pancreatiche, inoltre, si ha l'assorbimento di acqua, elettroliti e vitamine idrosolubili. Si verifica pertanto un malassorbimento selettivo specialmente per i grassi e per gli amidi. Generalmente, si associa inoltre la colecistectomia. Il dimagrimento si ottiene inizialmente ed in maniera massiva per mezzo di una temporanea riduzione dell'ingestione di cibo, mentre la perdita di peso successiva e principalmente il mantenimento del peso raggiunto a lungo termine è dovuto alla presenza di una permanente riduzione dell'assorbimento intestinale. È senza dubbio un intervento di chirurgia maggiore e come tale va incontro a complicanze precoci (legate all'intervento stesso) e tardive specifiche

(legate agli effetti dell'intervento). il vantaggio maggiore è dovuto al calo ponderale significativo in breve tempo senza una importante collaborazione da parte del paziente (la diversione bilio-pancreatica porta dunque il paziente a "dimagrire mangiando"). Viceversa, vi è un'elevata incidenza di complicanze (diarrea, anemia, pancreatite acuta), inoltre, risulta tecnicamente complesso, con una non trascurabile mortalità operatoria (1-1,5 %) e possibilità di revisioni chirurgiche (10%).

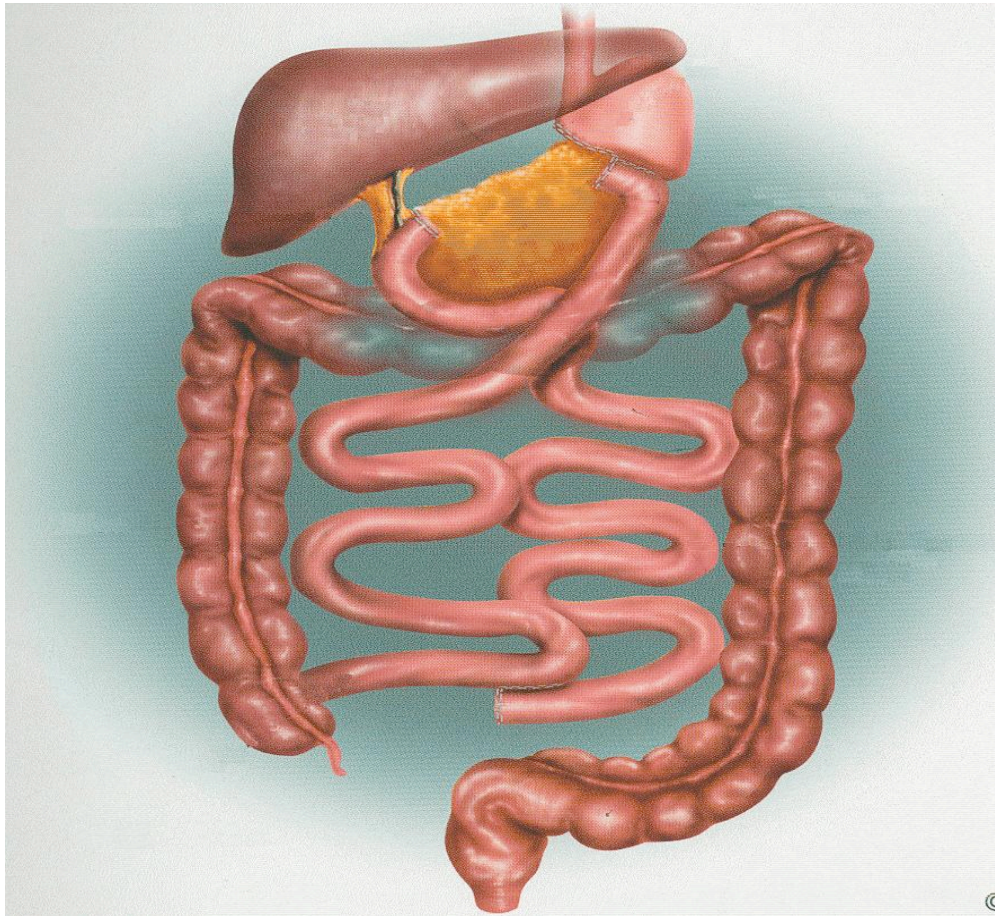
Le complicanze precoci generali (0.9%) sono dovute ad embolia polmonare, broncopolmonite e trombosi venosa profonda; le complicanze precoci chirurgiche (2,7%) comportano la deiscenza anastomotica, perforazione gastrica, emoperitoneo, infezioni della ferita.

Le complicanze tardive specifiche sono caratterizzate da: anemia microcitica (5%), ulcera anastomotica (8%), malnutrizione proteica (6%), laparocele (8%), demineralizzazione ossea (4%), emorroidi e ragadi anali (5%), alitosi (6%), litiasi renale (1%).

La diversione bilio-pancreatica è un intervento parzialmente reversibile in quanto se è vero che non sarà possibile, in caso di eccesso di effetto (malnutrizione proteica grave, eccessivo dimagrimento), ristabilire una integrità anatomica dello stomaco, si potrà allungare con un nuovo intervento il tratto intestinale assorbente. Tra gli effetti indesiderati la diarrea è quella che crea più problemi ai pazienti; il malassorbimento selettivo porta ad evacuazioni inizialmente maleodoranti per i primi 6 mesi circa; nei pazienti esaminati la frequenza non ha mai superato le cinque scariche

giornaliere (solo nelle primissime settimane post-operatorie; la media nei mesi successivi è stata di 2-3 scariche al giorno).

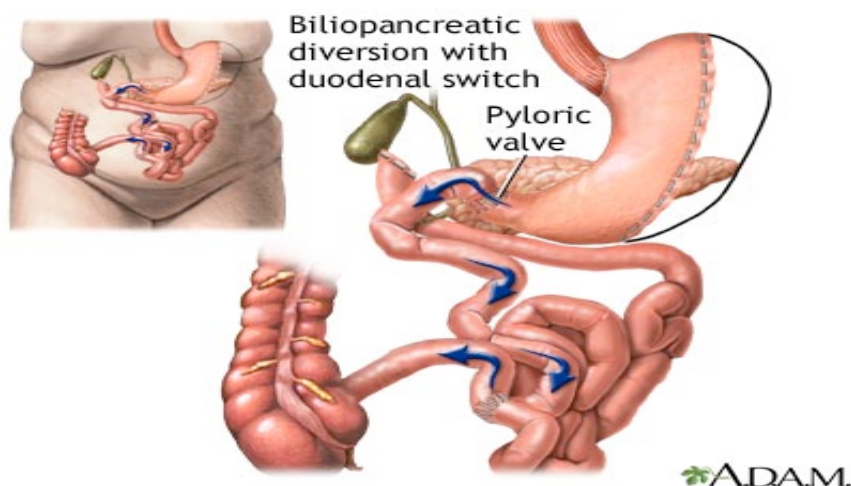
La perdita di peso è eccellente in tutti i casi (80-100% del sovrappeso iniziale in 18-24 mesi) e, ciò che più conta, essa è strettamente mantenuta a lunga distanza di tempo.



Diversione biliopancreatica con resezione gastrica verticale (duodenal switch)

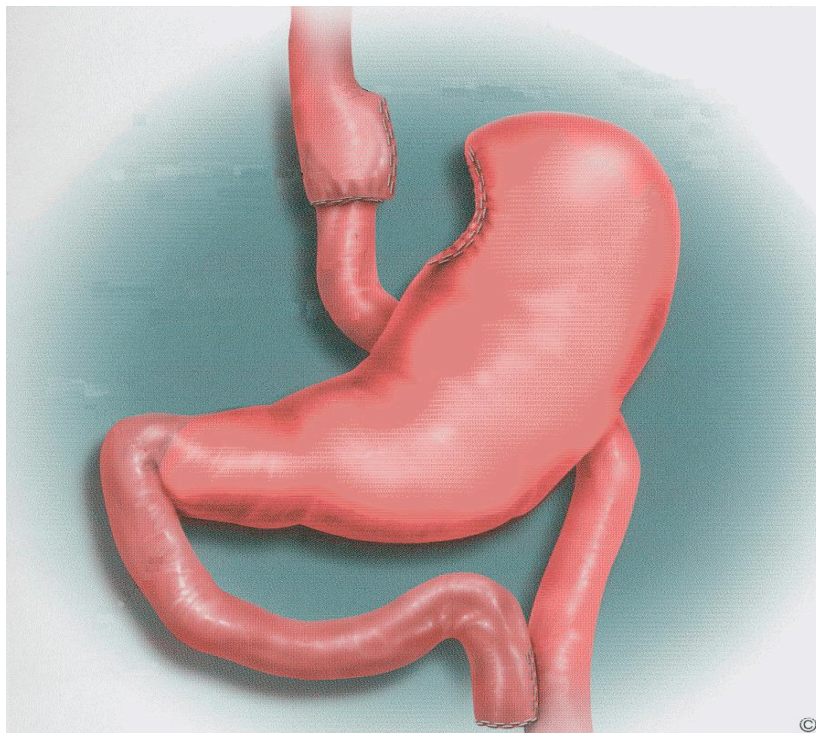
La modifica della diversione biliopancreatica duodenal switch (BPD,D-S) è stata introdotta per ridurre gli inconvenienti di un rapido svuotamento gastrico e quindi principalmente diarrea, alitosi, borborigmi.

Il bypass bilio-intestinale prevede la sezione del digiuno a 30 cm dal Treitz, l'anastomosi del moncone inferiore con la colecisti e quella del moncone superiore con l'ileo terminale, a 15 cm dalla valvola ileo-cecale; valvole anti-reflusso negli ultimi centimetri del tratto biliare escluso impediscono la risalita di cibo in questo segmento. Il cibo percorre solo 35 cm di tenue con una netta riduzione della superficie assorbente; l'anastomosi del lungo segmento escluso dal transito alimentare, con la colecisti, evita la proliferazione batterica al suo interno, e lo differenzia dal bypass digiuno-ileale, definitivamente abbandonato per la scarsa efficacia e le complicanze. Il meccanismo d'azione è sempre relativo alla ridotta superficie assorbente



Bypass gastrico su ansa ad Y alla Roux laparoscopico (RYGB)

Nasce fondamentalmente dall'esperienza della gastrectomia sub-totale con ricostruzione sec. Billroth II che negli anni 1940-1950 era la terapia standard per l'ulcera peptica complicata. Nel 1966 Mason, proprio prendendo spunto da questo tipo di intervento e dell'osservazione che i pazienti sottoposti a questa procedura chirurgica presentavano un senso di sazietà precoce e perdita di peso, iniziò la chirurgia restrittiva per l'obesità utilizzando il bypass gastrico. La tecnica, inizialmente eseguita per via laparotomia, ha subito nel corso degli anni numerose modifiche fino ad arrivare a raggiungere lo standard attuale per il quale viene eseguita per via laparoscopica ed in alcuni centri robot-assistita.



L'intervento consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica (vol. circa 25-30 cc) che non comunica con il resto dello stomaco; si prepara l'ansa alla Roux, la sezione dal Treitz è a 100 cm. Alla tasca gastrica viene direttamente collegata l'ansa alimentare la cui lunghezza è a 150 cm. Il tratto di intestino che rimane escluso dal transito degli alimenti, "tratto biliopancreatico", viene unito al "tratto alimentare" a formare poi di seguito il tratto comune.

Il bypass gastrico viene considerato un intervento "misto" perché non è né restrittivo né malassorbitivo ma agisce principalmente attraverso meccanismi ormonali. Dopo questo intervento lo svuotamento gastro-ileale attraverso la pouch è più veloce; Scopinaro ipotizza che l'arrivo più veloce del cibo direttamente nell'ileo provochi una riduzione dell'appetito attraverso la comparsa della sindrome post-cibale (una sorta di dumping syndrome senza i fenomeni vascolari che caratterizzano questa condizione) che, tramite segnali ormonali mediati dall'ipotalamo, indurrebbe nausea ed anoressia e quindi una riduzione dell'introito di cibo. Inoltre si determinano gradi variabili di maldigestione in funzione della lunghezza dell'ansa alimentare.

Altra ipotesi fisiopatologia, postulata da Cummings, è l'effetto del bypass gastrico sulla secrezione della grelina. La grelina è un enterormone orezzizzante, prodotto da cellule localizzate nell'apparato gastrointestinale, in particolar modo nel fondo gastrico e nel duodeno. Normalmente l'assenza di cibo nello stomaco e nel duodeno determinerebbe l'aumento della grelina

circolante che a livello ipotalamico stimola la produzione di neuro-peptici (NPY/AgRP) con conseguente incremento del senso di fame. È stato osservato, però, che nei pazienti obesi dimagriti dopo intervento chirurgico di bypass gastrico, il profilo dei valori plasmatici di grelina nelle 24 ore era più basso che nei soggetti normopeso con la scomparsa delle fluttuazioni diurne e pasto-correlate dei suoi livelli sierici. Cummings quindi ritiene che l'esclusione perenne del transito alimentare a livello del fondo gastrico e del duodeno determini una stimolazione perenne della secrezione di grelina che attraverso una "override inhibition", porterebbe ad una soppressione della produzione di grelina stessa con l'effetto di diminuzione del senso di fame e relativa riduzione dell'assunzione di cibo e quindi della frequenza dei pasti (1).

Le indicazioni al by-pass gastrico sono:

- BMI tra 35 e 40 con comorbidità;
- BMI > 40.

La riduzione del peso è testimoniata da una %EWL a 2 anni del 69-80% a seconda della casistica. Marmuse già nel 2004 riporta in una serie di 11451 pazienti esaminati in letteratura, una mortalità del solo 0,6%. Inoltre si assiste ad un miglioramento delle copatologie associate nell'83% dei casi o addirittura in una completa guarigione nel 37% dei casi(26).

Le complicanze intraoperatorie incorrono in una percentuale variabile dal 1,4% dei casi (Brolin) al 2,9% delle casistiche (Schauer). Esse sono rappresentate da: sanguinamenti, inclusi quelli da trauma della milza e

lesioni del tratto gastroenterico. Il tasso di conversione riportato in letteratura è del 1,1%. La deiscenza anastomotica è la complicanza post-operatoria precoce più temibile, con un'incidenza che varia, nelle diverse casistiche, dallo 0 al 7%. Frequentemente la fistola è gastrodigiunale, più raramente nel segmento di stomaco escluso o al piede d'ansa, ed ancor più rare sono le perforazioni misconosciute del colon o del tenue. Seconda complicanza in ordine di importanza è l'embolia polmonare la cui incidenza varia dallo 0,3% al 5,8%. Complicanza grave ma ancor più rara è l'occlusione intestinale da ernia interna (ernia di Petersen).

Le complicanze post-operatorie tardive più frequenti sono rappresentate dalla stenosi dell'anastomosi gastrodigiunale, dall'ulcera anastomotica e dalle occlusioni intestinali su briglia o da ernie interne.

RISULTATI DELLE PROCEDURE CHIRURGICHE BARIATRICHE SUL DIABETE

Le complesse interazioni enterormonali sono state ampiamente studiate nel corso dello sviluppo degli interventi attualmente in uso per la perdita di peso e ci permette di comprendere meglio gli effetti specifici di ogni procedura sulle varie comorbidità; in più è diventata un bagaglio culturale imprescindibile per dedurre se una procedura bariatrica potrà essere estesa al solo trattamento del diabete.

Tutti gli interventi che determinano perdita di peso sono efficaci, seppure variamente, se il paziente è diabetico; ma quali potrebbero essere i risultati sul diabete in pazienti in soprappeso o normopeso?

Per quanto riguarda gli interventi restrittivi ed il LAGB in particolare, Dixon et al. (30) hanno recentemente pubblicato uno studio, con un follow-up di 2 anni, in cui 60 pazienti diabetici ed obesi con Body Mass Index (BMI) compreso tra 30 e 40 Kg/m² sono stati randomizzati verso una terapia medica e fisica o verso un trattamento chirurgico di LAGB. I risultati sono stati molto evidenti: i pazienti chirurgici hanno ottenuto una perdita di peso maggiore di quelli medici (riduzione del 20,7% e 1,7% del peso rispettivamente) e la perdita di peso è correlata con i benefici sul diabete. Si è ottenuta una remissione del diabete nel 73% dei pazienti chirurgici rispetto al 13% del braccio medico con la riduzione della glicemia, dell'emoglobina glicata, dell'insulino-resistenza e dell'uso dei farmaci.

La perdita di peso sufficiente per avere un miglioramento del diabete è stata del 10% del peso ed è stata raggiunta dall'86% dei pazienti chirurgici e da 1 solo paziente medico. Dei 34 pazienti che hanno perso meno del 10% del peso, 4 hanno avuto comunque beneficio. Occorre sottolineare che i pazienti randomizzati in questo studio avevano un diabete lieve, insorto da meno di 2 anni, senza retinopatia e nefropatia, con valori medi di emoglobina glicata di 7,7% ed 1 solo paziente era in terapia insulinica. Pur essendo superiore alla terapia medica, la guarigione dal diabete è ottenuta dal LAGB solo se accompagnata da una accettabile perdita di peso, ma, senza alcun meccanismo intrinseco, diventa difficile pensare di utilizzare il LAGB in pazienti diabetici normopeso.

Un'altra procedura restrittiva sempre diffusa è la SG (Sleeve Gastrectomy), originariamente concepita per perdere peso e ridurre le comorbidità in pazienti da sottoporre ad una BPD con Duodenal Switch (DS); a posteriori è stata individuata una serie di modificazioni enterormonali, dovute all'asportazione del corpo e del fondo gastrico, che giustificano alcuni successi clinici.

In un trial (31) in cui si confrontano 39 pazienti consecutivi obesi diabetici operati di SG con 52 pazienti con le stesse caratteristiche, ma operati di RYGBP, la normalizzazione dei valori di emoglobina glicata si è osservata nel 94,6% dei casi. I pazienti con DM2 insorto recentemente, glicemia a digiuno o emoglobina glicata mediamente elevate ed un buon controllo glicemico con antidiabetici orali, tutti fattori prognostici favorevoli, con la SG

hanno avuto una risoluzione post- chirurgica del diabete nel 51,5% dei casi; la precedente terapia insulinica è un fattore prognostico sfavorevole ed è associata ad un tasso di guarigione inferiore (6,1%). Tali dati sono sovrapponibili a quelli già pubblicati in altre serie precedenti, tutte relative a pazienti obesi: l'asportazione del fondo gastrico, pur con la conservazione del piloro, è associata con un accelerato transito gastrico ed i dimostrati diminuiti tassi di ghrelina e PPY migliorano la remissione del DM2 (53,54). La perdita di peso a breve termine, dovuta al ridotto introito di cibo, sembra essere paragonabile a quella del RYGBP e, per le modificazioni che determina sull'asse enterormonale, la SG forse non è da considerarsi una procedura restrittiva pura. Sebbene ci sia un dimostrato effetto enterormonale, resta comunque presente e preponderante l'effetto di riduzione dell'introito di cibo e il successo del diabete è correlato all'entità ed alla stabilità del calo di peso.

Del tutto differente è lo scenario se si considerano quelle procedure che alterano variamente l'anatomia del transito alimentare e in cui gli effetti specifici risiedono nel tenue prossimale (foregut) o distale (hindgut).

Che interventi sull'intestino prossimale, in particolare di esclusione duodenale, potessero migliorare la tolleranza al glucosio era una evidenza già descritta per primo da Pories (32); questa ipotesi è stata poi approfondita da Rubino (33) in una serie di studi su ratti Goto-Kakizaki con DM2 dimostrando che con un bypass duodeno-digiunale (DJB) si può ottenere una migliore tolleranza al glucosio senza causare differenza di

peso rispetto ai controlli e che tale tolleranza può scomparire alla ricanalizzazione del duodeno. L'autore sostiene che , perciò, si possa immaginare l'esistenza di un "fattore duodenale", forse un'anti-incretina, coinvolto nella fisiopatologia del diabete (33).

Dopo RYGB, la letteratura riporta una percentuale di miglioramento del diabete nel 74-89% dei pazienti, un terzo dei quali ha una normalizzazione della glicemia e sospende ogni terapia prima della dimissione; i restanti due terzi ottengono tali risultati entro 1 mese (33).

In particolare, l'estesa review di Buchwald (34) segnala per il RYGB una riduzione statisticamente significativa della emoglobina glicata, della glicemia e dell'insulinemia a digiuno, con una perdita di peso in eccesso variabile dal 52 al 72,2%.

Oltre all'esclusione duodenale, tali tecniche in parte realizzano anche una stimolazione del tenue distale (hindgut). Come già ipotizzato da Mason (35), l'ingestione di cibo e il suo rapido passaggio in segmenti del tenue distale, a seguito di interventi di bypass o con la trasposizione prossimale dell'ileo, può avere un notevole effetto di stimolazione sulle cellule L con un aumento dei livelli di GLP-1 e PYY ad effetto anoressizzante ed incretinico. Il ruolo del circolo degli acidi biliari sul miglioramento del metabolismo glucidico è stato dimostrato dopo la diversione della bile sull'ileo distale con una risoluzione del diabete nei ratti e una migliorata tolleranza glucidica nei ratti euglicemici (26).

Seguendo questa ipotesi, in un recentissimo lavoro, DePaula (36) ha pubblicato la sua esperienza con 69 pazienti normopeso, 22 donne e 47 uomini con un'età media di 51 anni e BMI medio di 25,7 (range: 21,8-29,2), diabetici da almeno 3 anni (range: 3-18), il 44% dei quali in terapia insulinica, operati di interposizione ileale, diversione duodenale e SG; i pazienti avevano anche dislipidemia nel 72,5% dei casi, ipertensione arteriosa nel 66,7%, nefropatia nel 29%, retinopatia nel 26,1% e neuropatia nel 24,6%. Oltre il 95% dei pazienti ha ottenuto un buon controllo glicemico (Hb glicata < 7%) senza alcuna terapia e il 65,2% dei pazienti ha raggiunto un Hb glicata < 6% con un follow-up medio di 21,7 mesi (range: 7-42). il BMI medio post-operatorio è stato 21,8 kg/m². La glicemia a digiuno media è calata da 218 a 102 mg/dL, la glicemia post-prandiale media da 305 a 141 mg/dL e il test HOMA-IR da 5,2 a 0,77. Tutte le comorbidità associate hanno avuto un grande miglioramento nel 90% dei casi circa.

La spiegazione fisiopatologia appare complessa al momento che in questa tecnica si fondono la restrizione gastrica della SG, l'esclusione duodenale e la stimolazione ileale, ma, poiché tutti i pazienti hanno perso peso (17,7% ± 6,2% del peso iniziale), il meccanismo della riduzione dell'introito di cibo non è trascurabile e probabilmente preponderante nel determinare i buoni effetti antidiabetici nel tempo.

Volendo cercare di riassumere i risultati della chirurgia bariatrica sul diabete e le prospettive della chirurgia metabolica, si può affermare che ogni

procedura chirurgica, volta ad ottenere una riduzione del peso del paziente, può ottenere buoni effetti nella risoluzione del diabete.

Già nel 1995 era apparso un articolo di Pories provocatoriamente *intitolato Who Would Have Thought it? An operation prove to be the most effective therapy for adul-onset diabetes mellitus*, al quale seguirono molti studi che confermarono la guarigione o il miglioramento del diabete dopo chirurgia bariatrica. Anche lo *Swedish Obesity Subjects Study* ha dimostrato, a due anni di follow-up, una riduzione del insulinemia del 60% e della glicemia del 20%, mentre il gruppo di controllo con terapia medica aveva un rischio di insorgenza di diabete aumentato di 3,7 volte (37). Altre serie più recenti di pazienti operati confermano tassi di successo sul diabete intorno all'80%.

Negli ultimi anni sono state pubblicate alcune metanalisi che hanno cercato di mettere ordine in questa lunga serie di articoli, la maggior parte dei quali hanno una certa debolezza metodologica. In particolare nel lavoro di Buchwald (34) vengono considerati pazienti in maggioranza gravemente obesi (BMI medio 47, Kg/m²) e con diabete di durata molto variabile; gli studi esaminati sono in maggioranza retrospettivi(58%), non controllati (73%) e solo 10 (1,6%) esprimono evidenze di classi I. In ogni caso, pur con questi limiti dell'autore, su 22.094 pazienti analizzati viene riferita una perdita di peso media complessiva del 61,2% con il 47,5% per il LAGB (range; 40,7-54,2), 61,6% (range: 56,7-66,5) per il RYGBP e 70,1% (range; 66,3-73,9) per la BPD. Risultato efficace della chirurgia bariatrica sulla comorbidità diabete è stato considerato il mantenimento dei valori di glicemia entro i

valori normali, emoglobina glicata < 6% e la sospensione di ogni terapia farmacologica. In questa meta-analisi, 1.417 pazienti su 1.846 (media 76,8%; IC 95%; (range: 70,7-82,9) hanno avuto una guarigione completa e, negli studi che cumulativamente riferiscono di miglioramento (glicemia di 100 -125 mg/dL) e guarigione, 414 pazienti su 485 (media 85,4%; IC 95%; range: 74,4-93,7) hanno avuto beneficio dopo la chirurgia. La risoluzione del diabete è avvenuta precocemente dopo BPD o BPD + DS e dopo una procedura mista come il RYGBP, mentre con le tecniche restrittive è avvenuta di pari passo con il calo del peso corporeo. Si riscontrano anche notevoli differenze di efficacia a seconda delle procedure considerate: 96,8% (IC 95%; range: 96,8-100) per la BPD e la BPD + DS, 83,7% (IC 95%; range: 77,3-90,1) per il RYGBP e 47,9% (IC 95%; range: 29,1-66,7) per il LAGB. È stata dimostrata una normalizzazione della risposta acuta insulinica, un significativo calo degli indici di infiammazione (proteina C-reattiva ed IL-6), una migliorata sensibilità insulinica correlata con aumenti plasmatici di adiponectina, significative variazioni della risposta al glucosio dell'enteroglucagone ed una significativa riduzione della grelina dopo RYGBP, ma non dopo LAGB. Questo imponente lavoro di raccolta e analisi dimostra come gli effetti sul peso e sulla risoluzione del diabete siano molto diversi da intervento ad intervento e come solo le procedure che influenzano profondamente la fisiologia dell'apparato digerente possono avere intrinseci effetti sul diabete tali da renderle ragionevolmente proponibili per futuri sviluppi.

L'INTERVENTO DI BYPASS RYGB PER LA NORMALIZZAZIONE PRECOCE DEI VALORI GLICEMICI

Le evidenze attualmente disponibili circa l'efficacia dell'intervento di RYGB per la terapia chirurgica del diabete derivano principalmente da studi retrospettivi, da studi prospettici con un gruppo di controllo parallelo, e da metanalisi. In futuro, grande importanza sarà certamente rivestita dagli studi randomizzati controllati impostati in maniera metodologicamente corretta. Utilizzando l'approccio e i principi della medicina basata sull'evidenza, esaminiamo innanzitutto gli studi in letteratura sull'efficacia della chirurgia metabolica con pazienti con obesità patologica ($\text{BMI} > 35 \text{ Kg/m}^2$). Esistono almeno tre studi che hanno valutato accuratamente questa problematica. Nel già citato studio di Pories(32), l'intervento di RYGB è stato eseguito in 397 pazienti con un BMI medio pari a 49 Kg/m^2 , l'intervento chirurgico ha determinato la risoluzione del diabete mellito con ritorno alla condizione di euglicemia nell'89% dei pazienti; il diabete è risultato migliorato nel 7%, è invariato solo nel 4% dei soggetti sottoposti a intervento. Percentuali di risoluzione del tutto simili sono state ottenute negli altri due studi di Schauer e Torquati. Per quel che concerne gli studi prospettici con un gruppo di controllo parallelo, lo *Swedish Obese Subjects Study* (SOS) ha esaminato una ampia casistica di oltre 4.000 soggetti con obesità grave ($\text{BMI} > 34 \text{ Kg/m}^2$ nelle donne e $> 38 \text{ Kg/m}^2$ negli uomini) sottoposti, dietro loro scelta (senza randomizzazione) a un trattamento di chirurgia bariatrica

(gastroplastica verticale, bendaggio gastrico o baypass gastrico RYGB) o alla terapia medica convenzionale. I due gruppi (terapia bariatrica e terapia medica) erano comparabili per sesso, età, gravità di obesità e condizione cliniche basali. Il calo ponderale mantenuto al termine del follow-up nel gruppo chirurgico corrispondeva in media al 16,1% del peso iniziale, mentre nei pazienti di controllo si assisteva nei 10 anni di studio a un aumento di peso dell'1,6% rispetto al peso iniziale. A questa sostanziale differenza ponderale, corrispondevano differenze estremamente significative nell'andamento della comorbidità. In particolare, mentre nel gruppo di controllo ben il 25% dei pazienti privi di diabete all'inizio dello studio diventava diabetico nel corso dei 10 anni di follow-up, l'incidenza di nuovi casi di diabete nel gruppo chirurgico era pari solo al 7%, con un rischio relativo di sviluppare diabete pari a 0,25. Per quel che concerne le variazioni a lungo termine (10 anni) nella glicemia e nell'insulinemia, lo studio SOS ha evidenziato una riduzione significativa di entrambi i parametri in ciascuno dei tre tipi di intervento bariatrico (gastroplastica verticale, bendaggio gastrico o baypass gastrico RYGB), con un effetto tuttavia marcatamente più favorevole per l'intervento RYGB(37).

Veniamo ora a esaminare l'effetto dell'intervento di RYGB sulla sindrome metabolica. Nello studio di Mattar et al, sono stati valutati 70 pazienti sottoposti a intervento di RYGB per via laparoscopica. L'intervento chirurgico ha determinato una riduzione altamente significativa della prevalenza di sindrome metabolica, risultata ridotta dal 70% al 14%

($p < 0,001$). In particolare, sono stati riscontrati miglioramenti altamente significativi per quel che concerne i parametri di pressione arteriosa, la glicemia e l'emoglobina glicosilata, il quadro lipidico e gli indici di citolisi epatica.

Per quanto riguarda l'effetto dell'intervento chirurgico di RYGB sulla mortalità a lungo termine, sono attualmente disponibili almeno 4 studi, per una durata di follow-up compresa tra 4,4 e 9 anni, e che hanno riportato una riduzione della mortalità variabile dal 33% all'89%. Nello studio SOS, la mortalità a 10 anni dall'intervento risultava significativamente più bassa nel gruppo dei pazienti trattati con terapia chirurgica (hazard ratio: 0,76; intervallo di confidenza al 95%: 0,59-0,99; $p = 0,04$) rispetto ai pazienti lasciati in trattamento medico. Dall'analisi della mortalità per cause specifiche, nel gruppo dei pazienti trattati con terapia chirurgica, una riduzione del 49% per quel che concerne la mortalità cardiovascolare e del 92% per la mortalità dovuta al diabete.

Una problematica estremamente attuale è rappresentata dall'indicazione all'intervento di chirurgia bariatrica, utilizzando il RYGB, per il trattamento di pazienti obesi con BMI < 35 Kg /m² e comorbidità scarsamente controllate mediante terapia medica tradizionale. In uno studio pilota di Cohen sono stati esaminati 37 pazienti (30 donne e 7 uomini; BMI medio: 32,5 Kg/m²) di età compresa tra i 28 e 45 anni. Tutti i pazienti presentavano importanti comorbidità metaboliche rappresentate da diabete mellito di tipo 2, ipertensione e dislipidemia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione preoperatoria del tutto simile a quella effettuata per i classici

interventi di RYGB, e la procedura chirurgica è stata effettuata ottenendo l'approvazione del medico curante. Dopo un follow-up variabile da 6 a 48 mesi, la riduzione media dell'eccesso di peso corporeo è risultata pari all'81%; 36 pazienti hanno presentato una remissione completa delle comorbidità metaboliche (compreso il diabete mellito), con l'unica eccezione di un paziente che ha continuato a mostrare ipertensione di grado lieve, sebbene con riduzione di numero di farmaci necessario a controllare la patologia ipertensiva. Nessun paziente ha presentato complicanze chirurgiche. Tale studio ha lasciato intravedere la possibilità che il beneficio metabolico della chirurgia possa essere presente anche in pazienti di BMI al di sotto delle normali soglie di indicazione dell'intervento.

Naturalmente, prima che la chirurgia possa essere presa in considerazione occorrerebbe stabilire una durata minima del diabete (2 anni), un livello minimo di emoglobina glicosilata (7,5%), e la dimostrazione del fallimento della terapia medica nel mantenere il livello di emoglobina glicosilata stabilmente inferiore a 7,5%; in particolare, l'intervento va preso in considerazione per tutti i pazienti con durata del diabete compresa tra 2 e 20 anni e incremento del C peptide a valori superiori a 1 ng/mL dopo pasto. Al fine di confermare i dati nello studio pilota, la casistica di pazienti diabetici con BMI compreso tra 30 e 35 Kg/m² e trattati con RYGB è stata recentemente ampliata a un totale di 66 soggetti di età compresa tra 28 e 66 anni. La risoluzione del diabete (definita come una riduzione dell'emoglobina glicosilata al di sotto del 6,5% e la non necessità di terapia

medica) è stata ottenuta nell'88% dei pazienti trattati con RYGB, mentre la patologia risultava migliorata(riduzione dell'emoglobina glicata al di sotto del 6,5% e ridotta necessità di terapia medica) nell'11% dei soggetti. Poiché 1 solo paziente dei 66 trattati ha continuato ad avere necessità di terapia medica, un miglioramento o una risoluzione della patologia è stata riscontrata nel 99% dei soggetto. La mortalità operatoria è risultata nulla. In conclusione, le evidenze presenti in letteratura indicano chiaramente le potenzialità dell'intervento di RYGB nella terapia chirurgica del diabete mellito. La speranza per il futuro è che studi randomizzati controllati possano ulteriormente rafforzare i promettenti da attuali, e che gli interventi di chirurgia metabolica costituiscano finalmente un'opzione di terapia contemplata dalle linee guida ufficiali nel contesto delle flowchart che riassumono il possibile percorso terapeutico del paziente diabetico.

SCOPO DELLO STUDIO

L'intervento chirurgico di by-pass gastrico (RYGB), nel panorama degli interventi chirurgici bariatrici, è riconosciuto come il gold-standard per il trattamento dell'obesità e per la risoluzione della sindrome metabolica.

Le interessanti ricerche sul diabete mellito di tipo 2 dopo intervento di RYGB, che hanno dimostrato l'impressionante impatto sul controllo del diabete, già nell'immediato post-operatorio e ancor prima di una rilevante perdita di peso (38), hanno portato all'affermazione che la condizione diabetica è curabile con la "chirurgia metabolica"(39).

Comunque, è ancora in corso la discussione su come gli effetti positivi dovrebbero essere definiti, infatti diversi studi usano differenti definizioni per il "miglioramento", la "risoluzione", la "remissione" o la "cura" del diabete.

Il problema dei pazienti che non rispondono a questo tipo di chirurgia metabolica è molto importante, poiché circa il 15-20% dei pazienti obesi diabetici sottoposti alla chirurgia bariatrica non mostrano una remissione del diabete nel lungo periodo (40).

Quindi l'identificazione di fattori predittivi per la risoluzione o meno del diabete dopo chirurgia bariatrica/metabolica risulta fondamentale; anche per evitare che pazienti che si sottopongono ad una chirurgia con l'intento di migliorare la loro situazione metabolica ricevano solo i rischi chirurgici senza ottenere i desiderati benefici sulla salute.

Dunque, nell'intento di identificare i pazienti non-responders, abbiamo elaborato uno studio con l'obiettivo di individuare fattori prognostici di insuccesso nei pazienti obesi con diabete mellito di tipo 2 da sottoporre ad intervento di bypass gastrico, cercando di formulare uno score clinico predittivo per la remissione del diabete a medio e lungo termine.

MATERIALI E METODI

Lo studio osservazionale e retrospettivo, è stato eseguito su un campione di 54 pazienti, 34 donne e 20 uomini, di età compresa tra i 19 e i 58 anni, con valori di BMI medio di 46,3 kg/m² (range 36,3-62,3) tutti affetti da diabete mellito di tipo 2. La durata del diabete era di circa 3,2 anni (2,1-6,6 anni); il 15 % dei pazienti era trattato solo con cambiamenti di stile di vita, il 52 % con antidiabetici orali, un 8 % con insulina ed un 25 % con insulina e antidiabetici orali. La maggioranza dei pazienti presentava uno scarso controllo metabolico con valori di emoglobina glicosilata (HbA1c) di circa 8%, nonostante una condotta terapeutica standard; erano esenti da malattie neoplastiche, immunologiche ed endocrine e da gravi complicazioni diabete correlabili.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RYGB (bypass gastrico su ansa alla Y secondo Roux), tra gennaio 2008 e gennaio 2011 e seguiti per tre anni dall'intervento, con esami di laboratorio e visite ambulatoriali dietetiche, diabetologiche e chirurgiche.

Gli interventi sono stati eseguiti in un unico centro di chirurgia metabolica e mininvasiva, ed effettuati da un solo chirurgo.

L'intervento consiste nella creazione di una piccola tasca gastrica (vol. circa 25-30 cc) che non comunica con il resto dello stomaco; si prepara l'ansa alla Roux, la sezione dal Treitz è a 100 cm (l'ansa biliopancreatica). Alla tasca gastrica viene direttamente collegata l'ansa alimentare la cui

lunghezza è a 150 cm. Il tratto di intestino che rimane escluso dal transito degli alimenti, “tratto biliopancreatico”, viene unito al “tratto alimentare” a formare poi di seguito il tratto comune.

Tutti gli interventi sono stati effettuati per via laparoscopica. La degenza post-operatoria è stata in media di 5 giorni e la mortalità nulla.

Tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico hanno seguito nel periodo post-operatorio un preciso regime alimentare associato per i primi mesi alla supplementazione di vitamine e minerali specifici, per via orale ed intramuscolo.

La nuova condizione anatomo-funzionale del tratto gastro-intestinale determina uno sfasamento dell'incontro tra i cibi e i succhi digestivi nel tratto intestinale: questa condizione causa una riduzione selettiva e permanente della digestione e quindi dell'assorbimento dei substrati ad alto contenuto energetico.

I pazienti sono stati studiati prima del RYGB, a 30 giorni dall'intervento, a 3 mesi, a 6 mesi, ad 1 anno, a 24 mesi e a 36 mesi.

L'introito complessivo di cibo è stato valutato mediante una accurata intervista alimentare e la compilazione di un diario alimentare; i pazienti sono stati istruiti dalla dietista dedicata.

La circonferenza della vita è stata considerata un indice delle dimensioni del grasso viscerale.

Sono stati effettuati prelievi di sangue a digiuno per la determinazione della concentrazione ematica di glucosio, dell'HbA1c, dell'insulinemia, dei

trigliceridi e del colesterolo HDL, inoltre è stata misurata l'eventuale presenza di microalbuminuria nelle 24 ore ed è stata effettuata una attenta valutazione della pressione arteriosa.

I pazienti erano diagnosticati come diabetici basandosi sui criteri internazionali: livelli di glicemia a digiuno > 126 mg/dL o > 200 mg/dL dopo 2 ore da un carico di glucosio.

Le definizioni per la remissione del diabete di tipo 2 ed il controllo glicemico usate in questo studio sono riportate nella tabella 1 (41).

Tabella . Definizione degli outcomes della glicemia dopo intervento bariatrico

<u>OUTCOMES</u>	<i>DEFINIZIONE</i>
COMPLETA REMISSIONE	<i>Normali valori del metabolismo del glucosio (HbA1C<6%; glicemia a digiuno<110 mg/dL); in assenza di terapia anti-diabetica</i>
PARZIALE REMISSIONE	<i>Valori accettabili del metabolismo del glucosio (HbA1C 6-6,5%; glicemia a digiuno 110-126 mg/dL); in assenza di terapia anti-diabetica</i>
MIGLIORAMENTO	<i>Significativa riduzione: dell'HbA1C(di almeno>1%) o della glicemia a digiuno(di almeno >25mg/dL); accompagnati da un decremento della terapia anti-diabetica(almeno la metà della dose preoperatoria)</i>
PAZIENTI NON-RESPONDERS	<i>Assenza di remissione o miglioramento dal diabete</i>

METODOLOGIA STATISTICA

L'individuazione dei fattori predittivi per la remissione del diabete a tre anni dall'intervento bariatrico può essere realizzata attraverso diverse metodologie statistiche. In questo studio sono stati testati due metodi: l'analisi di regressione logistica e le curve AUC ROC. L'analisi logistica permette di stimare il potere discriminante dell'uso simultaneo dei diversi fattori predittivi, calcolare la probabilità di risoluzione/regressione del diabete e realizzare delle previsioni che permettano di diagnosticare nuovi pazienti.

L'individuazione dei fattori predittivi per la remissione/regressione del diabete è stata, altresì, sperimentata attraverso l'approccio delle curve AUC ROC (*Receiver-Operator Characteristic*) sul collettivo dei pazienti significativamente migliorati. Rispetto a ciascun fattore si stima sia la *sensibilità* (proporzione di veri positivi) che il complemento ad uno della specificità ($1 - \text{specificità}$) che, invece, esprime la proporzione di falsi positivi; il *cut-off* è individuato in corrispondenza della massima differenza tra questi due indici. L'area sottesa alla curva ROC (AUC è l'acronimo di *Area Under the Curve*) costituisce una misura di accuratezza diagnostica e, di solito, in letteratura, si considera adeguato un test diagnostico con un'area sotto la curva ROC di almeno 0,80 (80%).

Per entrambe le metodologie è stato fissato un α (probabilità di errore) pari a 0,05; pertanto, un fattore sarà ritenuto significativo se il *p-value* associato risulta inferiore all' α prefissato (*p-value* < 0,05).

RISULTATI

Nella Tabella 2 sono riportate le caratteristiche principali del campione in esame e le variabili che entreranno in gioco nella fase di stima dei modelli statistici.

Tabella 2: Principali statistiche descrittive sulle unità campionate

Variabili	Media \pm Standard Deviation	Range
Età (anni)	42,1 \pm 1,8	19 – 58
BMI (<i>di partenza</i>)	46,3 \pm 1,35	36,3 – 62,3
Durata del diabete (<i>anni</i>)	3,2 \pm 0,8	2,1 – 6,6
HbA1a (%)	7,8 \pm 0,35	5,8 – 12,1
Glicemia a digiuno (g/l)	141 \pm 7,3	86 – 301
Insulinemia a digiuno (mU/l)	12,3 \pm 0,74	4,1 – 29,7
Circonferenza addominale (cm)	118 \pm 2,7	96 – 147
Colesterolo HDL (mg/dl)	40 \pm 3,5	25 – 65
Trigliceridi (mg/dl)	180 \pm 6,9	110 – 300
Microalbuminuria (mg/24h)	30 \pm 3,2	0 – 150
Pressione diastolica	78 \pm 1,23	65 – 90
Pressione sistolica	142 \pm 1,97	105 – 180
Numerosità (<i>n</i>)	54	
Genere (Maschi/Femmine)	0,59 (M=20; F=34)	

Tutti i pazienti operati sono stati sottoposti ad un follow-up di tre durante il quale sono state valutate le complicazioni precoci e tardive, la perdita dell'eccesso ponderale a distanza di 1, 3, 6, 12, 24 e 36 mesi dall'intervento ed il miglioramento del diabete mellito 2.

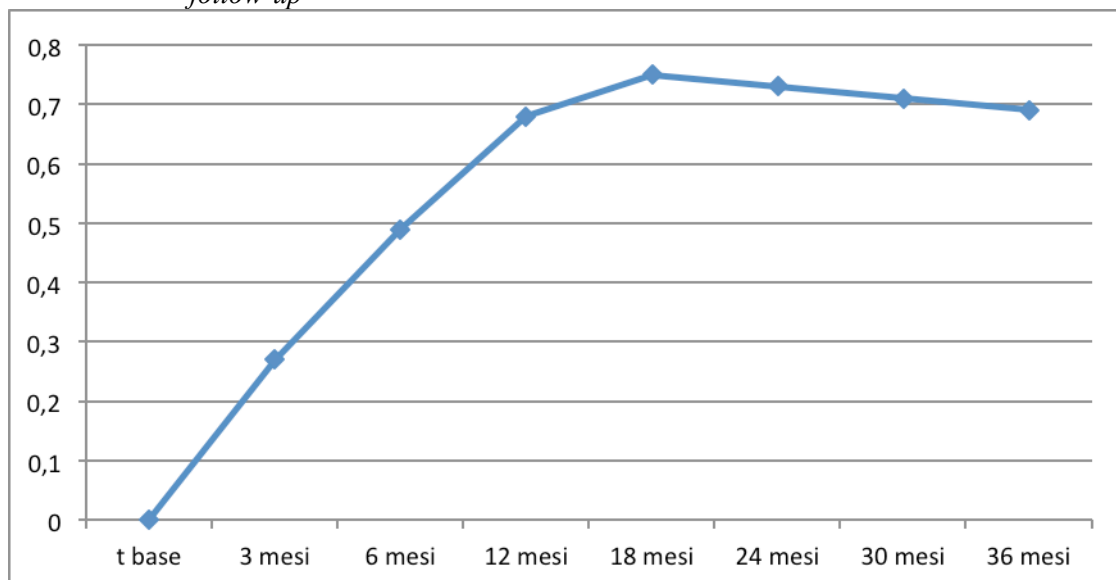
Il decorso post-operatorio è stato regolare in tutti i pazienti.

L'adesione al trattamento dietetico è stato soddisfacente per tutta la durata del lungo periodo di follow-up.

È stata osservata una diminuzione significativa dei valori del peso corporeo, di circonferenza addominale e di BMI. Il calo ponderale calcolato a distanza di 3, 6 e 12, 24 e 36 mesi è stato in media, rispettivamente, di 20, 34 e 45, 50 e 48 Kg.

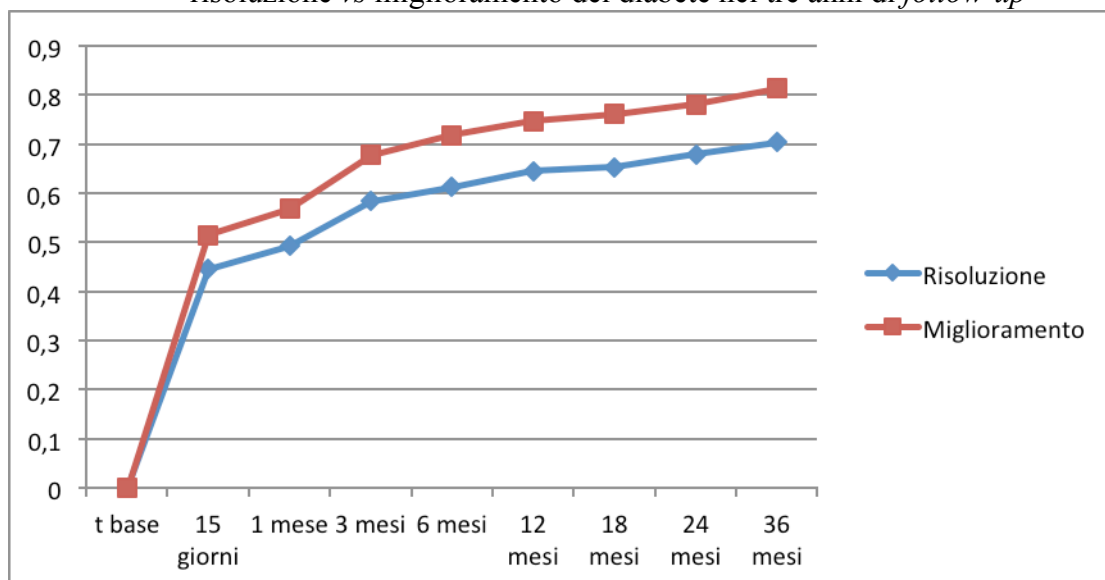
E' interessante notare come grazie al bypass gastrico questi pazienti perdano il 50% dell'eccesso del peso corporeo (%EWL) già dopo soli 6 mesi dall'intervento, nei successivi 6 mesi la perdita di peso aumenti ulteriormente fino ad arrivare al risultato desiderato di una %EWL di circa il 70%, e come tale risultato viene mantenuto, con uno stretto monitoraggio e una forte compliance, nei due anni successivi. (Grafico 1)

Grafico 1– Percentuale di perdita di peso in eccesso (EWL%) nei pazienti durante i tre anni di *follow-up*



I risultati sono stati entusiasmanti per quanto riguarda il miglioramento del diabete, valutando la concentrazione ematica di glucosio e l'HbA1c; basti pensare che dopo solo un mese circa il 50% dei pazienti non necessitava di terapia antidiabetica, e dopo tre anni si osservava un miglioramento del diabete in 44 pazienti (81,48%) ed una remissione, cioè pazienti che non assumevano nessun trattamento antidiabetico, in circa 38 pazienti (70,37%). (Grafico 2).

Grafico 2 – Evoluzione della proporzione di pazienti sottoposti ad intervento con risoluzione vs miglioramento del diabete nei tre anni di *follow-up*



Partendo da questi interessanti dati, si è proceduto a stimare due modelli di regressione logistica distinguendo il caso di completa remissione del diabete nell'arco dei tre anni considerati (questo aspetto riguarda il 70,37% dei pazienti osservati) dal caso di non completa risoluzione del diabete ma,

comunque, di significativo miglioramento (il collettivo è, ovviamente, più ampio e corrisponde all'81,48% dei pazienti osservati).

Pertanto, il campione di unità è suddiviso in due gruppi: il primo costituito dalle unità per le quali si è verificato il successo – ovvero la remissione completa del diabete o significativo miglioramento – e il secondo costituito dalle unità per le quali vi è stato, invece, l'insuccesso. In questo modo, il modello di regressione logistico consente la ricerca delle variabili che più spiegano le possibili determinanti della remissione/miglioramento del diabete.

Nel primo modello di regressione logistica, la variabile dipendente assume valore unitario per i pazienti con risoluzione completa del diabete a tre anni dall'intervento; nel dettaglio, su 54 pazienti seguiti, 38 (70,37%) sono completamente guariti per cui saranno codificati con 1; nel restante 29.63% dei casi (16 pazienti), si assegna valore nullo.

L'obiettivo del modello consiste nel determinare i fattori più rilevanti nella spiegazione della risoluzione completa del diabete nei soggetti sottoposti ad operazione anche al fine di determinare una funzione di previsione che permetta di diagnosticare nuovi pazienti.

I principali risultati derivanti dalla stima di questo primo modello di regressione logistica sono riportati nella tabella 3, che segue:

Tabella 3: Modello di regressione logistica sulla *risoluzione completa* del diabete

Variabili esplicative (fattori)	Coefficienti	<i>p-value</i>
Intercetta	2,524	0,023
Età	2,487	0,385
Genere (1 se <i>maschio</i>)	1,428	0,423
BMI (<i>di partenza</i>)	- 0,846	<0,0001
HbA1c	- 0,723	<0,0001
Durata del diabete	- 0,796	<0,0001
Glicemia a digiuno	- 0,682	<0,0001
Trattamento anti-diabetico(1 se con insulina)	- 0,276	<0,0001
Insulinemia a digiuno	0,482	0,225
Trigliceridemia	- 0,421	0,426
Colesterolemia	0,716	0,723
Microalbuminuria	- 0,204	0,854
Pressione diastolica	0,375	0,872
Pressione sistolica	0,755	0,791

Nel secondo modello di regressione logistica, la variabile dipendente assume valore unitario per i pazienti con miglioramento del diabete a tre anni dall'intervento; nel dettaglio, su 54 pazienti seguiti, 44 (81,48%) sono completamente guariti per cui saranno codificati con 1; nel restante 18,52% dei casi (10 pazienti), si assegna valore nullo. Ovviamente, questo collettivo di pazienti per i quali si è rilevato un significativo miglioramento comprende anche il precedente collettivo di pazienti per i quali è stata rilevata la risoluzione completa del diabete. Anche in questo secondo modello l'obiettivo consiste nel determinare i fattori più rilevanti nella spiegazione se non proprio di completa remissione del diabete quanto meno di un suo significativo miglioramento. Il modello è testato sulle stesse variabili già considerate in quello precedente (Tabella 4).

Tabella 4: Modello di regressione logistica sul *miglioramento significativo* del diabete

Variabili esplicative (fattori)	Coefficienti	<i>p-value</i>
Intercetta	3,112	0,016
Età	- 2,542	0,415
Genere (1 se maschio)	1,521	0,385
BMI (<i>di partenza</i>)	- 0,895	<0,0001
HbA1c	- 0,738	<0,0001
Durata del diabete	- 0,812	<0,0001
Glicemia a digiuno	- 0,742	<0,0001
Trattamento anti-diabetico(1 se con insulina)	- 0,231	<0,0001
Insulinemia a digiuno	0,542	0,352
Trigliceridemia	- 0,395	0,578
Colesterolemia	0,684	0,642
Microalbuminuria	- 0,258	0,775
Pressione diastolica	0,477	0,671
Pressione sistolica	0,852	0,827

Entrambi i modelli di regressione logistica evidenziano similarità nella determinazione dei fattori significativi nella spiegazione della risoluzione/miglioramento del diabete. Nel nostro studio, il BMI di partenza, l'emoglobina glicosilata (HbA1c), la durata del diabete, la glicemia a digiuno e il non utilizzo di terapia insulinica al momento dell'intervento bariatrico sono i risultati fattori predittivi significativi sia di completa remissione che di miglioramento del diabete. La significatività statistica dei fattori, espressa dal *p-value*, indica che il risultato che si è ottenuto sul campione di 54 pazienti può essere inferito a tutta la popolazione, vale a dire su tutti i soggetti sottoposti a quel tipo di trattamento, con un rischio di errore molto basso.

L'individuazione dei fattori predittivi per la remissione e/o miglioramento del diabete è stata, altresì, sperimentata attraverso l'approccio delle curve AUC

ROC. Poiché l'analisi di regressione logistica non ha rilevato differenze significative nell'individuazione dei fattori discriminanti che agiscono sulla risoluzione completa del diabete piuttosto che su un possibile miglioramento, nella stima delle curve AUC ROC si è preferito considerare direttamente il collettivo più ampio dei pazienti significativamente migliorati che, per definizione, comprende anche quelli completamente guariti.

La curva AUC ROC può essere costruita rispetto a tutte le variabili che possono, in una qualche misura, contribuire a spiegare la risoluzione/miglioramento del diabete (tab. 5) per cui si avranno tante curve ROC tante quante sono le variabili di interesse.

Tabella 5: Analisi dei fattori di remissione/miglioramento del diabete tramite le curve AUC ROC

Variabili	AUC ROC	<i>p-value</i>	<i>Cut-off value</i>	<i>Sensibilità (%)</i>	<i>Specificità (%)</i>
Età	0,514	0,235			
Genere	0,502	0,359			
BMI (<i>di partenza</i>)	0,798	<0,0001	$\leq 55\text{kgm}^{-2}$	73	82
HbA1c	0,834	<0,0001	$\leq 7,4\%$	80	77
Durata del diabete	0,815	<0,0001	≤ 5 anni	79	81
Glicemia a digiuno	0,834	<0,0001	$\leq 1,26$ g/l	75	83
Trattamento antidiabetico	0,863	<0,0001	No insulina	92	68
Insulinemia a digiuno	0,512	0,398			
Trigliceridemia	0,501	0,269			
Colesterolemia	0,507	0,458			
Microalbuminuria	0,578	0,198			
Pressione diastolica	0,564	0,272			
Pressione sistolica	0,591	0,315			

Grazie a questo approccio statistico è stato possibile individuare per ogni possibile fattore predittivo uno specifico cut-off, che indica il valore soglia, cioè il limite per la probabilità o meno di remissione.

Essi sono: BMI all'intervento con un cut-off di ≤ 55 Kg/m², la durata del diabete con cut-off di ≤ 5 anni, l'HbA1C con cut-off di $\leq 7,4\%$, la glicemia a digiuno con cut-off di ≤ 126 mg/dL e il trattamento antidiabetico prima dell'intervento il cui valore di cut-off è l'assenza di terapia insulinica.

Alla luce di questi risultati e al fine di determinare un punteggio predittivo alla remissione/miglioramento del diabete, a ogni fattore di analisi risultato significativo da entrambe le analisi (logistica e AUC ROC) si attribuisce valore unitario. In tal modo, è possibile attribuire a ciascun paziente, obeso e diabetico al momento di sottoporsi all'intervento bariatrico, un punteggio complessivo che varia tra 0 (nel caso di assenza di ogni sintomo rilevante) e 5 (nel caso di presenza di tutti i sintomi rilevanti) (Tabella 6).

In sintesi, la presenza di almeno tre di questi cinque fattori permette di realizzare una buona previsione circa la possibile remissione/regressione del diabete.

Tabella 6: Punteggi predittivi della remissione del diabete in seguito ad interventi bariatrici

Parametri predittivi della remissione del diabete	SI	NO
BMI (<i>di partenza</i>) $\leq 50\text{kgm}^{-2}$	1	0
HbA1c $\leq 7,4\%$	1	0
Durata del diabete ≤ 5 anni	1	0
Glicemia a digiuno $\leq 1,26$ g/l	1	0
Trattamento antidiabetico senza insulina	1	0
Totale	5	0

DISCUSSIONE

La chirurgia bariatrica è molto efficace nella terapia delle patologie associate all'obesità. Tra queste, quelle che caratterizzano la "sindrome metabolica" sono spesso risolte, o quantomeno migliorate dall'intervento chirurgico.

In realtà, tra le patologie associate, l'attenzione si è sempre più focalizzata sul diabete mellito di tipo 2 (ed intolleranza glicemica), presente fino al 30% negli obesi in lista per l'intervento chirurgico(42).

L'effetto antidiabetico degli interventi bariatrici è noto da anni e documentato in tante pubblicazioni (42); essendo il BMI il principale fattore di rischio per l'insorgenza di diabete e riuscendo la perdita di peso, anche con la dieta, a migliorare la glicemia negli obesi, l'effetto antidiabetico della chirurgia è stato interpretato come l'effetto indiretto della perdita di peso. Il controllo del diabete negli obesi sottoposti ad intervento non è solo in relazione alla riduzione dell'introito di cibo nelle prime fasi e alla perdita di peso, ma si verifica nell'arco di pochi giorni dall'intervento chirurgico, pertanto questo ha suggerito che l'effetto curativo possa essere il risultato diretto del RYGB, legato quindi alle alterazioni del transito intestinale dovute all'intervento stesso(43).

Confrontando i risultati del nostro studio con quelli riportati dalla letteratura scientifica, si conferma quanto detto prima, che la chirurgia bariatrica è in

grado di ottenere effetti soddisfacenti sul calo ponderale e sul suo mantenimento e di ridurre in modo significativo il diabete mellito 2.

Alla luce dell'esperienza maturata, tra i vari tipi di intervento per il trattamento dell'obesità, preferiamo optare per il bypass gastrico.

In quanto si è visto, che questa tecnica "mista", comprendente i migliori meccanismi per la riduzione del peso corporeo, consistente in una importante riduzione del volume gastrico, associata ad un'azione malassorbitiva, presenta un minor numero di recidive, ma soprattutto, se paragonato ad un altro soddisfacente intervento bariatrico, quale la diversione bilio-pancreatica, risulta essere meno invasivo, con minor rischio operatorio e minori complicanze metaboliche. Infatti, l'intervento di diversione bilio-pancreatico, anche se in termini di riduzione ponderale, di mantenimento del peso raggiunto nel tempo e di effetti benefici sul metabolismo del glucosio, presenta una maggiore risoluzione rispetto al bypass gastrico, contemporaneamente presenta una aumentata possibilità di complicanze metaboliche (scariche diarroiche, gravi carenze vitaminiche, gravi squilibri elettrolitici, anemia, insufficienza epatica, insufficienza renale, ecc.). Motivo, quest'ultimo, che rende meno proponibile, a nostro avviso, tale intervento nei pazienti obesi e diabetici.

Il bypass gastrico (RYGB) è diventato, negli ultimi anni, anche grazie agli effetti metabolici, l'intervento di elezione nella chirurgia bariatrica, in particolare negli Stati Uniti.

Analizzando i possibili meccanismi, certamente tra i potenziali fattori in gioco nella risoluzione del diabete dopo RYGB vi sono: la stimolazione da parte dei nutrienti degli ormoni del tratto intestinale dell'intestino, l'esclusione dal passaggio del cibo del tratto iniziale dell'intestino, le alterazioni della secrezione della grelina, le alterazioni dei diversi sensori intestinali ai nutrienti collegati alla regolazione dell'appetito e la regolazione alla sensibilità dell'insulina (44).

Infatti, dal nostro studio si evince chiaramente che il controllo glicemico migliora sensibilmente già dopo solo 1 mese dal RYGB; anzi dopo soli 15 giorni, quando non vi è stato ancora nessun significativo calo ponderale, circa la metà degli operati ottenevano una remissione del diabete, nel senso che non necessitavano di alcuna terapia antidiabetica.

Tale miglioramento della clearance metabolica del glucosio, è dovuto prevalentemente all'aumento della secrezione insulinica, come dimostrato da Laferre. Questo autore ha recentemente studiato l'effetto di una dieta a basso contenuto calorico (600-800 kcal al giorno con 70 g di proteine) rispetto a quello del bypass gastrico sui livelli di incretine e insulina dopo un carico orale di glucosio. I livelli di glucagon-like peptide-1 (GLP1) aumentavano di circa 6 volte dopo carico di glucosio (picco: da 17,6 a 112 54 pmol/L, $p < 0,001$) e l'effetto incretinico di 5 volte (da 9,4 a 44,8 $p < 0,001$) con il bypass gastrico, ma non dopo la dieta. Essi, pertanto, concludono affermando che l'incremento di GLP1 dopo bypass gastrico

gioca un ruolo determinante nel diminuire la glicemia postprandiale e nella risoluzione del diabete.

Inoltre, con questo intervento si osservava una ridotta clearance dell'insulina, cosa che contribuisce insieme all'aumentata secrezione alle più elevate concentrazioni di insulina circolante osservate.

Tuttavia è comunque noto, come dai tanti studi e confermato anche dal nostro, che una buona percentuale, che varia dal 20 al 30%, di pazienti obesi che si sottopongono all'intervento bariatrico non miglioreranno il loro diabete di tipo 2 (45).

Questo dato di fallimento terapeutico è inaccettabile per ogni altro tipo di terapia chirurgica, pertanto un'accurata selezione dei pazienti risulta obbligatoria.

Tra i diversi fattori proposti come predittivi della remissione del diabete, quello più consistente è senza dubbio la durata del diabete (46).

Infatti, una durata preoperatorio di più di 10 anni di diabete di tipo 2 mostrava un'assenza di possibilità di remissione della patologia (46).

Quindi, se la chirurgia bariatrica fa parte del management del diabete, dovrebbe essere presa in considerazione in una fase iniziale, per interferire significativamente con la progressione cronica della patologia, cioè prima che si instauri un danno irreversibile alle cellule beta del pancreas.

Secondo i risultati del nostro studio, i fattori predittivi della remissione del diabete nel medio e lungo tempo, già identificabili al momento dell'intervento, sono: un BMI ≤ 55 Kg/m², una durata del diabete ≤ 5 anni,

una glicemia a digiuno ≤ 126 mg/dl, una HbA1C $\leq 7,4\%$ e l'assenza di terapia insulinica.

La presenza di 3 dei 5 parametri nel paziente obeso diabetico da sottoporre all'intervento bariatrico di by-pass gastrico risulta essere associato ad un'alta percentuale di risoluzione del diabete di tipo 2, registrando una specificità del 94% ed una sensibilità del 93%. Mentre dal nostro studio sembra non esserci relazione tra l'età, il genere e le altre alterazioni metaboliche (dislipidemia, ipertensione arteriosa e microalbuminuria) preoperatorie con la remissione del diabete.

E' importante notare come i parametri utilizzati per elaborare il nostro score identificano pazienti con una recente e ben controllata malattia diabetica, cioè, molto probabilmente pazienti in cui non si è ancora instaurata un'alterazione delle cellule beta del pancreas.

Questo potrebbe suggerire, ai chirurghi e ai diabetologici, di considerare l'opzione terapeutica bariatrica/metabolica nel management del diabete già nelle prime fasi ed anche nei pazienti non eccessivamente obesi (BMI<35%).

Quindi, dalla revisione della letteratura e dal contributo del nostro lavoro, si evince che il bypass gastrico laparoscopico su ansa ad Y sec.Roux rappresenta ad oggi l'intervento più maneggevole, rispetto agli altri interventi bariatrici, sia in termini di calo ponderale che di miglioramento e di risoluzione delle comorbidità associate all'obesità, in particolare per il diabete mellito di tipo 2.

Tale risultato viene conseguito senza sostanziali modificazioni dell'assorbimento energetico, con modeste alterazioni metaboliche (vitamine ed oligoelementi), peraltro facilmente compensabili con supplementazioni periodiche orali e soprattutto senza nessuna modificazione dell'alvo intestinale.

Tutto questo si traduce in riduzione del rischio micro e macro-vascolare (47). Basti pensare che per ogni decremento dell'1% dell'HbA1C decresce il rischio di morte dovuto al diabete di circa il 21% (48).

PROSPETTIVE

Il diabete mellito di tipo 2 costituisce un problema di estrema rilevanza socio-sanitaria, e le attuali stime epidemiologiche suggeriscono che nel 2025 saranno circa 333 milioni i soggetti affetti da questa patologia. Negli ultimi anni si è sviluppato un grande interesse scientifico intorno all'effetto della chirurgia metabolica sul controllo della glicemia nei pazienti affetti da diabete di tipo 2.

A questo proposito, l'efficacia delle procedure chirurgiche nella terapia del diabete è stata incontrovertibilmente dimostrata dall'ampia letteratura scientifica. Gli interventi di chirurgia metabolica nel paziente diabetico sembrano possedere una duplice efficacia, rappresentata da un lato nel miglioramento del profilo glicemico e dall'altro dalla riduzione della mortalità totale e correlata al diabete. È d'altra parte estremamente importante sottolineare come entrambi i tipi di chirurgia bariatrica, quella restrittiva che quella malassorbitiva, possano migliorare il compenso metabolico o risolvere completamente il diabete già prima di un significativo calo ponderale.

Alla luce delle attuali evidenze, l'approccio chirurgico deve essere preso in considerazione per tutti i pazienti diabetici in cui la terapia medica condotta a dosi ottimali non sia in grado di assicurare un adeguato controllo glicemico dopo almeno 12 mesi di trattamento.

A questo punto, tuttavia, si impone un'attenta riflessione sulle indicazioni alla chirurgia metabolica. Sino ad oggi, questi interventi sono stati di regola eseguiti in pazienti con obesità patologica o comunque con BMI superiore a 35 Kg/m².

Tuttavia è importante sottolineare che il 10-15% della popolazione diabetica globale è normopeso (BMI < 25 Kg/m²) e addirittura il 45% possiede un BMI inferiore a 30 Kg/m². D'altra parte il 70% della popolazione con obesità patologica (BMI > 35 Kg/m²) non manifesta diabete mellito. Se dunque la chirurgia metabolica sembra possedere una rilevante efficacia antidiabetica, e se la maggior parte della popolazione diabetica nel mondo non manifesta un'obesità patologica pur presentando un diabete poco controllato dal punto di vista metabolico, perché non offrire l'opzione chirurgica ad almeno alcuni di questi pazienti?

Le esperienze riportate da Cohen, Ferzli e Scopinaro su diabetici con BMI < 35 Kg/m² dopo 1 anno dall'intervento, dimostrano un miglioramento dei sintomi, una risoluzione completa in casi sporadici, una riduzione della terapia, un miglioramento dell'emoglobina glicosilata e della glicemia. Tali dati, pur con i limiti di numeri ridotti e della poca esperienza, al momento rappresentano risultati promettenti per la cura del diabete mellito di tipo 2.

Nel prossimo futuro, sarà molto importante l'identificazione di un timing ottimale per gli interventi di chirurgia del diabete. In particolare, appare logico pensare che l'operazione debba essere effettuata precedentemente alla comparsa di insufficienza irreversibile delle cellule beta del pancreas e

prima che l'aumento progressivo dell'insulino-resistenza giunga ad un punto di non ritorno.

CONCLUSIONI.

Appare evidente dai risultati presenti in letteratura, che la chirurgia bariatrica nel suo complesso può determinare una risoluzione del diabete in misura superiore alle terapie convenzionali.

La chirurgia metabolica/bariatrica è la chirurgia del nostro tempo e nel futuro sosterrà la disciplina chirurgica con nuove scoperte che possono concretamente tradursi in un miglioramento dell'approccio terapeutico al paziente diabetico.

In realtà il passaggio che si sta assistendo negli ultimi anni da un tipo di chirurgia esclusivamente bariatrica ad una di tipo metabolica, implica un numero di cambiamenti nei modelli di cura e di selezione dei pazienti, per evitare gli insuccessi.

È proprio in questo cambiamento che il nostro studio può contribuire in modo fondamentale alla selezione dei pazienti; infatti applicando lo score predittivo per il diabete a tutti i pazienti obesi, si potrà incidere in modo significativo a ridurre la percentuale di insuccesso metabolico.

Lo sviluppo di ulteriori criteri e parametri per la selezione dei candidati alla chirurgia per il diabete, permetterà di stratificare il rischio post-operatorio, di individuare un timing ottimale e probabilmente di adattare la procedura chirurgica allo stato metabolico di ogni paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) National Institute of Health. **Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report.** Obes Res 1998; 6 (2 suppl): 51-209 S
- 2) **4° Rapporto sull'obesità in Italia.** Istituto Auxologico Italiano. Anno 2002
- 3) Weinsier R L, Hunter G R, Heini A F, Goram M I, Sell S M, (1998), **The eziology of obesità: relative contribution of -68 - metabolic factors, diet, and physical activity,** Am J Med, 105: 2, 145-50.
- 4) Bray G A, (1999), **Nutrition and obesity: prevention and treatment,** NMCD (9) suppl 4: 21
- 5) **1° Rapporto sull'obesità in Italia.** Istituto Auxologico Italiano. Anno 1999.
- 6) Cole T J, **Weight-stature indices to measure underweight, overweight and obesità, in Himes J H (ed), Antropometric assestment of nutritional status.** N Y: Wiley-Liss pp 83-111, 1991.
- 7) Garrow J S, Webster J., **Quetelet's index as measure of fatness.** Int J. Obesity 9: 147, 1985.
- 8) Norgan N G, **Body mass index and body energy stores in the devolving countries.** Eur J Clin Nutr 44:791, 1990.
- 9) Norgan N G, Ferro Luzzi A, **Weight-height indices as estimators of fatness in men.** HumNutr Clin Nutr 36c: 363,1982.
- 10) WHO, (1995), **Physical status: the use and interpretation of anthropometry,** World Health Organization, Geneva.
- 11) NIH, NHLBI, (1998), **Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report,** Bethesda.
- 12) Andreas R (1994), **Mortality and obesity: the rationale for age-specific height-weight tables,** New York, 847-853.
- 13) Willet W C, Dietz W H, Colditz G A, !1999), **Guidelines for healthy weight,** New Engl J Med, 341: 427-434.
- 14) Bjorntorp P., **Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data.** Ann Med 1992; 24:15-8
- 15) Pyorala K. **Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland.** Diabetes Care 1979; 2:131-41
- 16) Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL el al. **The metabolic sindrome.** Endocr Rev 2008; 26:306-09

- 17) Purnell JQ, Flum DR. **Bariatric surgery and diabetes. Who should be offered the option of remission?** JAMA 2009; 301:1593-5.
- 18) Ranganath LR. **The entero-insular axis: implications for human metabolism.** Clin Chem Lab Med 2008; 46:43-56.
- 19) Drucker DJ. **The biology of incretin hormones.** Cell Metab 2006; 3:153-65
- 20) Mingrone G. **Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery.** Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18:574-9.
- 21) Meier JJ. **Glucagon-like peptide 1: biology and pathology.** Diabetes Metab Res Rev 2005; 21: 91-117.
- 22) Meier JJ. **Gastric Inhibitory Polypeptide: the neglected incretin revisited.** Reg Peptides 2002; 107:1-13.
- 23) Chaudhri OB, Wynne K. **Can gut hormones control appetite and prevent obesity?** Diabetes Care 2008; 31:S284-9
- 24) Vilsboll T. **Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of meal in healthy subjects.** Reg Peptides 2003; 114:115-21
- 25) Pironi L, Stanghellini V. **Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY.** Gastroenterology 1993; 105: 733-9.
- 26) Morinigo R, Moizè V. **GLP-1, PYY, hunger, and satiety after gastric by-pass surgery in morbidly obese subjects.** J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1735-40
- 27) **Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference draft Statement.** Obes Surg 1991; 1:257-266.
- 28) Busetto L, Enzi G, Inelmen EM, et al. **Obstructive sleep apnea syndrome in morbid obesity: effects of intragastric balloon.** Chest 2005; 128:618-623.
- 29) Parini U. **Chirurgia dell'obesità. Approccio multidisciplinare e tecniche chirurgiche.** Società Valdostana di chirurgia, 2001.
- 30) Dixon JB. **Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial.** JAMA 2008; 299: 316-23.
- 31) Vidal J. **Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects.** Obes Surg 2008; 18: 1077-82.
- 32) Pories WJ. **Etiology of type 2 diabetes mellitus: role of the foregut.** World J Surg 2001; 25: 527-31.
- 33) Rubino F. **The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in pathophysiology of type 2 diabetes.** Ann Surg 2006; 244: 741-9.

- 34) Buchwald H. **Bariatric surgery: a systemic review and meta-analysis.** JAMA 2004; 292: 1724-37.
- 35) Mason EE. **Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery.** Obes Surg 1999; 9: 223-8.
- 36) DePaula AL. **Laparoscopic ileal transposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21-29.** Surg Endosc 2009;23: 13131-20.
- 37) Sjostrom CD. **Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study.** Obes Res 1999, 7: 477-84.
- 38) Rubino F, Gagner M. **Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus.** Ann Surg 2002; 236(5):554-9.
- 39) Rubino F. **Is type 2 diabetes an operable intestinal diseases? A provocative yet reasonable hypothesis.** Diabetes Care. 2008; 31Suppl 2:290-6.
- 40) Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR. **The diabetes surgery summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus.** Ann Surg 2010; 251(3):399-405.
- 41) American Diabetes Association. **Standards of medical care in diabetes-2013.** Diabetes Care. 2009; 32:2133-35.
- 42) Valera-mora ME. **Predictors of weight loss and reversal of comorbidities in malabsorptive bariatric surgery.** Am J Clin Nutr 2005; 81: 1292-7
- 43) Rubino F. **Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis.** Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9: 497-507.
- 44) Thaler JP. **Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery.** Endocrinology 2009; 150:2518-25.
- 45) Mingrone G, Panuzzi S, De Gaetano A. **Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes mellitus.** N Engl J Med 2012; 366(17):1577-85.
- 46) Hall TC, Pellen MG, Sedman PC. **Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity.** Obes Surg 2010; 20(9):1245-50.
- 47) Johnson BL, Blackhurst DW . **Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular e microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus.** J Am Coll Surg 2013; 216:545-55.
- 48) de La Cruz-Munoz N, Messiah SE. **Bariatric surgery significantly decreases the prevalence of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes among morbidly obese multiethnic adults: long-term results .** J Am Coll Surg 2011; 212(4):505-11.